

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N°

271

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Maurice MAGUIN

Né à Tours le 5 mai 1882.

Travail du laboratoire de la Clinique Laënnec.

VARIATIONS

DES

ÉLÉMENTS DU SÉRUM SANGUIN

DANS

QUELQUES ÉTATS PATHOLOGIQUES

(Influence des facteurs techniques)

Président : M. DESGREZ, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAUVIGNE, 2

—
1913

17

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Maurice MAGUIN

Né à Tours le 5 mai 1882.

Travail du laboratoire de la Clinique Laënnec.

VARIATIONS

DES

ÉLÉMENTS DU SÉRUM SANGUIN

DANS

QUELQUES ÉTATS PATHOLOGIQUES

(Influence des facteurs techniques)

Président : M. DESGREZ, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913



Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN		M. LANDOUZY
PROFESSEURS		MM.
Anatomie.		NICOLAS
Physiologie.		CH. RICHET
Physique médicale.		WEISS
Chimie organique et Chimie générale.		DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.		ACHARD
Pathologie médicale.		WIDAL
Pathologie chirurgicale.		TEISSIER
Anatomie pathologique.		LEJARS
Histologie.		PIERRE MARIE
Opérations et appareils.		PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.		HARTMANN
Thérapeutique.		POUCHET
Hygiène.		MARFAN
Médecine légale.		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.		LETULLE
		ROGER
Clinique médicale.		CHAUFFARD
		GILBERT
		DEBOVE
		LANDOUZY
		HUTINEL
Maladies des enfants.		
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.		DEJERINE
		DELBET
Clinique chirurgicale.		QUENU
		RECLUS
		N...
Clinique ophtalmologique.		DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		LEGUEU
Clinique d'accouchements.		BAR
		PINARD
		RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique.		POZZI
Clinique chirurgicale infantile.		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.		ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	REITTERER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PREMIER MAÎTRE EN MÉDECINE
MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ

Professeur de Chimie biologique et de Chimie générale,
à la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI LABBÉ

Docteur ès Sciences,
Chef du laboratoire de Chimie
de la Clinique médicale Laënnec.

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer nos études médicales, nous tenons à adresser à tous ceux qui nous ont guidé dans la carrière que nous embrassons aujourd'hui nos bien vifs remerciements.

Toute notre reconnaissance va d'abord à nos maîtres de l'École de Tours qui, soit à l'hôpital, soit à l'amphithéâtre, ne nous ont jamais ménagé leur temps ni leurs conseils.

Nous adressons ici tous nos remerciements à MM. les Dr Lapeyre, Meunier, Barnsby, Baudouin, Mercier, Tillaye, Bosc dont l'enseignement nous a toujours été si précieux.

Que M. le professeur Gaucher, MM. les professeurs agrégés Lepage et Vaquez, M. le professeur agrégé Marcel Labbé qui nous a autorisé à recueillir des sérums dans son service de la Charité, reçoivent ici l'expression de notre vive et sincère gratitude.

M. le professeur Landouzy nous a autorisé à travailler dans son service; nous le prions d'accepter l'assurance de nos sentiments de respectueuse reconnaissance.

MM. les docteurs Vitry, Richet, Sezary nous ont fourni les éléments nécessaires à ce travail; qu'ils veuillent bien accepter nos très vifs remerciements.

M. le docteur Henri Labbé à qui nous devons le sujet de cette thèse, nous a accueilli avec la plus grande bienveillance dans son laboratoire ; ses conseils qui ne nous ont jamais fait défaut, nous ont été précieux dans l'accomplissement de notre travail ; nous le prions de croire à notre très vive reconnaissance.

M. le professeur Desgrez nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse ; qu'il veuille bien croire à nos respectueux sentiments de reconnaissance.

INTRODUCTION

Sous l'influence des travaux du professeur Widal, les recherches d'azote dans le sang ont pris en clinique ces dernières années une extension considérable. La sagacité des chercheurs et des cliniciens s'attaque tous les jours à cette question si intéressante.

Nous avons essayé, pour notre part, d'apporter une modeste contribution à l'étude de cette question en nous plaçant au double point de vue clinique et technique.

Pour ce faire, à côté des dosages directs d'azote total, albuminoïde, résiduel, uréique au cours de différentes affections, nous avons mis en parallèle les résultats obtenus pour un même sérum par des techniques différentes.

Les résultats auxquels nous sommes arrivés nous permettent de croire que, dans certains cas, les divergences des auteurs dans l'appréciation de l'azote résiduel total et de l'azote restant peuvent être dues pour une bonne part à des questions de technique.

Nous avons également recherché, au cours de nos différents examens, la teneur en albumine des sérums, en utilisant la méthode des pesées; nous nous sommes rendu compte que cette méthode était longue et déli-

cate. Nous inspirant alors des travaux du professeur Denigès et de ceux que M. Vallery a exécutés au laboratoire du professeur Dastre, nous avons adjoint à cette étude un essai de dosage volumétrique de l'ovalbumine par le réactif d'Esbach, laissant à d'autres le soin de vérifier si, comme nous le pensons, cette méthode est applicable lorsqu'on opère dans des milieux complexes comme le sérum.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

L'étude de l'urée dans le sang, bien qu'assez ancienne, a été complètement renouvelée et transformée dans ces dernières années à la suite des travaux de Widai et de son école.

C'est Rouelle (1), Prevot et Dumas qui eurent les premiers l'idée de rechercher l'urée dans le sang. Ils ne le trouvèrent pas chez l'homme normal, mais seulement chez le chien ou le chat après extirpation des reins.

Vauquelin et Sigalas, Tiedemann et Mitscherlich et d'autres établissent que l'urée existe dans le sang normal.

Hantz, en précipitant l'urée dans le sérum par le chlorure de platine, établit que ce corps s'y trouve dans une proportion de $\frac{1}{11.000}$ à $\frac{1}{22.000}$. Prout, en 1841, le caractérisa également dans le sang humain. Garrod le dosa aussi dans le sérum humain.

Tous ces auteurs avaient opéré en précipitant l'urée à l'état d'azotate. Verneuil et Dolfus eurent l'idée de désal-

(1) Les documents qui suivent ont été empruntés à H. LABBÉ. *Analyse chimique du sang*. Masson, éditeur.

buminer le sang de bœuf par l'eau bouillante, de traiter le filtrat par l'alcool et d'épuiser le résidu par l'alcool absolu. Ils obtinrent ainsi l'urée à l'état de pureté.

Depuis, un grand nombre d'auteurs ont fait des recherches en vue de doser l'urée du sang humain. Parmi eux sont Picard, Wurtz, Yvon, Schöndorff, Strauss. Ce dernier auteur remarque que, dans les néphrites, l'azote uréique se trouve dans une proportion de 73 à 80 p. 100 de la quantité totale de l'azote de rétention.

Léon Bernard dégage, dans la séméiologie des néphrites, des syndromes autonomes (1) répondant implicitement, ainsi que le fait remarquer cet auteur (2), aux syndromes plus tard dénommés azotémique et chlorurémiques.

Mais c'est le professeur Widal (3) qui met en lumière et groupe d'une façon magistrale les syndromes de l'insuffisance rénale caractérisés, d'une part, par la rétention du chorure de sodium : syndrome chlorurémique ; d'autre part, par la rétention de l'urée : syndrome azotémique. Il montre que ces syndromes sont tout à fait différents par leurs manifestations cliniques, leur évolution, leur pronostic.

Mais, à côté de l'augmentation de la quantité d'urée, on trouve généralement, chez les azotémiques, une élévation du rapport azoturique ; dans une étude sur le rapport des différentes substances azotées retenues dans le sérum au cours du mal de Bright (4), le Pr Widal

(1) LÉON BERNARD. Les syndromes fonctionnels de pathologie rénale. *Arch. gén. méd.*, 23 avril 1903.

(2) *Soc. Biol.* Séance du 31 janvier 1913, p. 268.

(3) WIDAL et JAVAL. La dissociation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et l'urée dans le mal de Bright. *C. R. de la Soc. Biol.* 1903, p. 1639. La rétention de l'urée dans le mal de Bright, comparée à la rétention des chlorures. *Semaine médicale*, 5 juillet 1905.

(4) WIDAL et RONCHÈSE. Rapport de différentes substances azotées

montre que, si on détermine simultanément l'azote résiduel total et l'azote de l'urée, le pourcentage de l'azote résiduel, proprement dit, subit une courbe inverse du pourcentage de l'urée chez les azotémiques.

En cherchant à doser les éléments composants de l'azote résiduel, on trouve une quantité d'azote ammoniacal s'élevant à 0 gr. 03, 0 gr. 04 chez les azotémiques, au lieu de 0 gr. 02 chez les sujets sains.

D'une façon générale, l'azote ammoniacal ne subit que des variations très minimes. Chez les brightiques azotémiques, il reste souvent au même taux que chez les autres brightiques : dans tous les cas, il double à peine le chiffre qu'on trouve chez ces derniers.

La quantité d'acide urique est également augmentée sans que cette augmentation soit proportionnelle à l'élévation de l'azote uréique.

Le Professeur Vidal résume cette étude en concluant que, chez le brightique azotémique, le rapport de l'urée à l'azote total s'élève, dans le sérum, à 90 p. 100 alors qu'il est de 80 p. 100 chez les sujets pouvant être considérés comme normaux, en sorte que cette élévation du rapport azoturique peut être considérée comme une règle.

L'importance de la recherche de l'urée était désormais démontrée : la connaissance de la teneur du sang en urée est nécessaire pour baser et établir un traitement et un pronostic.

*
* *

Tous les auteurs avaient généralement effectué cette recherche dans le sérum sanguin recueilli après coagu-

lation. Dans une communication à la Société de Biologie, (28 oct. 1911), sur le dosage de l'urée dans le sang, Aronssohn expose ses travaux sur des dosages comparatifs d'urée dans le sang total et dans le sérum.

Cet auteur recueille du sang dont une partie est abandonnée à la coagulation, l'autre est reçue sur du fluorure de sodium 3 grammes p. 1.000 de sang.

Le dosage, effectué rigoureusement de la même façon, lui donne des résultats toujours très supérieurs (sauf dans 1 cas) pour le sérum. Aussi cet auteur est amené à conclure que les dosages d'urée doivent être exécutés uniquement dans le sang total.

M. A. Javal (1) reconnaît qu'il est impossible de connaître la teneur du sang en urée en opérant seulement sur du sérum; il est préférable d'opérer des dosages sur le sang total. Toutefois, d'après cet auteur, la différence est légère et la technique sur le sérum est plus simple: par conséquent, tout compte fait, elle peut être considérée comme plus précise. Cet auteur croit que l'urée, en raison de son extrême solubilité, est répartie dans les différents constituants du sang en proportion de leur teneur en eau, ce qui expliquerait les résultats toujours plus faibles trouvés dans les analyses effectuées sur le sang total.

Le Professeur Widal (2) expose les résultats trouvés par lui quelques mois auparavant. Les différences trouvées à cette époque n'ont pas dépassé chez les azotémiques quelques centigrammes en excès pour le sérum.

Reprenant les expériences avec toutes les précautions

(1) Sur le dosage de l'urée dans le sang par A. JAVAL. *Soc. Biol.*, 11 nov. 1911, p. 399.

(2) Comparaison du taux de l'urée dans le sérum et le sang total, par WIDAL, ANDRÉ WEILL et LANDET. *Soc. Biol.*, nov. 1911, p. 493.

indiquées par M. Aronssohn, les différences ont oscillé autour des mêmes chiffres, que le sang ait été recueilli ou non sur le fluorure de sodium. Les différences n'ont jamais dépassé quelques centigrammes en excès pour le sérum.

M. Widal rappelle que « le taux de l'urée dans le
« liquide céphalo-rachidien des azotémiques est presque
« exactement le même que celui de l'urée dans le sérum
« sanguin ; il le dépasse légèrement. Dans tous les cas
« il est plus près du taux de l'urée contenu dans le
« sérum que du taux de l'urée contenu dans le sang
« total.

« Le taux de l'urée du sérum est bien le reflet du taux
« de l'urée contenu dans les humeurs et le liquide
« céphalo-rachidien.

« Si le taux de l'urée présente une progression légère-
« ment croissante dans le sang, le plasma, le sérum,
« le liquide céphalo-rachidien, ce fait peut tenir à la
« proportion décroissante des substances à l'état col-
« loïdal que renferment ces humeurs.

« Le dosage de l'urée peut s'effectuer aussi bien dans
« le sérum que dans le sang total.

« En clinique, c'est aux chiffres donnés par le sérum
« que l'on doit donner la préférence, d'abord pour des
« raisons pratiques et ensuite parce que, plus que ceux
« fournis par le sang total, ils se rapprochent de ceux
« fournis par le plasma et le liquide céphalo-rachidien
« et renseignent ainsi d'une façon plus exacte sur le
« taux autour duquel l'équilibre uréique tend à se faire
« dans les humeurs de l'organisme. »

Après les conclusions de M. Widal, la question pouvait être considérée comme jugée. C'est pratiquement dans

le sérum qu'on doit effectuer la recherche et le dosage de l'urée, ainsi que des autres formes d'azote qu'on peut être éventuellement amené à déterminer.

Tout dernièrement quelques auteurs sont cependant encore revenus sur la question.

Javal (1) estime que le coefficient azoturique des différentes sérosités de l'organisme est identique à celui du sérum sanguin.

Chez les azotémiques (2), de même que dans le sérum, le coefficient s'élève dans les humeurs.

Dans un certain nombre de cas (3), l'auteur a trouvé un abaissement très considérable du coefficient azoturique, jusqu'à 23 au lieu de 75, abaissement dû, dans les différents cas publiés, à une très forte augmentation de l'azote résiduel.

La question de l'azote résiduel total et de l'azote restant (azote résiduel total — azote uréique) a, en effet, depuis quelque temps, intéressé vivement les chercheurs.

Depuis un temps assez long, nous nous sommes appliqué à l'étude de cette question. Mais les publications faites sur ce sujet, depuis que nous avons entrepris nos recherches, ont été assez nombreuses. La nôtre a été retardée, par suite du grand nombre de sérums, que nous avons tenu à examiner, désirant baser nos conclusions sur une série d'analyses suffisamment nombreuses.

*
* *

Toutefois il ne faudrait pas penser que l'étude de

(1) *Soc. Biol.*, janvier 1913, p. 139.

(2) JAVAL. Elévation du rapport azoturique humoral chez les azotémiques. *Soc. Biol.*, 22 février 1913.

(3) Diminution du rapport azoturique humoral dans différents états pathologiques. A. JAVAL, *Soc. Biol.*, 8 mars 1913.

l'azote dit résiduel (1) date exclusivement de ces derniers temps.

Strauss qui le définit azote de rétention l'a déjà recherché systématiquement, il y a une quinzaine d'années, dans le sérum. Cet auteur étendait le sérum sanguin de cinq fois son volume d'eau distillée bouillante, à laquelle il ajoutait une quantité calculée d'acide acétique à 2 p. 100.

Par écoulement goutte à goutte de la solution acétique ou neutralisation éventuelle de l'excès d'acide acétique, par une solution de carbonate sodique, on obtient, d'après cet auteur, une coagulation en gros grumeaux, et, partant, une séparation facile et convenable du coagulum et de la solution. On lave sur un filtre, à l'eau distillée, jusqu'à ce que les eaux de lavage ne fournissent plus la réaction du chlore.

On évapore les eaux de lavage à un volume réduit déterminé et c'est sur ce volume qu'on effectue le dosage de l'azote par la méthode de Kjeldahl.

Suivant Strauss (2), les quantités moyennes normales de l'azote de rétention oscillent entre 0 gr. 20 centigrammes et 0 gr. 35 centigrammes par litre de sérum. Sur ces quantités, l'auteur a trouvé que 50 à 80 p. 100 ressortissent à l'urée. L'azote de rétention, autre que l'azote de l'urée (azote résiduel proprement dit) peut donc être estimé, en moyenne, chez l'homme normal à 0 gr. 05 centigrammes, 0 gr. 10 centigrammes par litre.

Strauss n'a pas trouvé que les quantités d'azote de rétention variaient nettement avec les diverses manifestations pathologiques.

(1) Les documents qui suivent ont été empruntés à H. LABBÉ : *Analyse clinique du sang*. Masson, éditeur.

(2) H. STRAUSS. *Die Nierenentzündungen*. Berlin, 1902.

Dans les néphrites, toutefois, cet auteur a trouvé des augmentations constantes et souvent considérables de l'azote de rétention. Dans certains cas de néphrite urémique interstitielle, on trouve, comme nombres extrêmes, 2 gr. 15 et 2 gr. 66 d'azote de rétention par litre de sérum.

Suivant Schöndorff, on trouve, chez l'homme sain, 0,064 p. 100 d'azote résiduel dont 79.68 d'azote uréique.

H. Hohlweg et H. Meyer (1) dans des recherches quantitatives sur l'azote restant du sang, exposent la méthode de coagulation employée par eux (phosphate monopotassique et acide acétique) et la manière dont ils ont séparé l'azote restant en 3 fractions (azote précipité par le tannin; azote non précipité par le tannin, moins l'urée, et azote de l'urée). En valeur absolue, ces auteurs trouvent dans l'inanition : 0 gr. 0525 et pendant la digestion : 0 gr. 0788 d'azote restant total pour 100 centimètres cubes de sérum. Nous croyons pouvoir expliquer ces chiffres très élevés par les techniques employées par les auteurs.

Plus récemment, MM. Jules Courmont (2), Boulud, Savy, Blanc-Perducet, trouvent dans leurs recherches un coefficient azoturique du sérum très abaissé, pouvant même descendre à 21. Cet abaissement correspond à une quantité d'azote résiduel plus forte que celle d'azote uréique.

Dans certains cas, ces auteurs ont trouvé une quantité d'azote uréique élevée avec un coefficient azoturique faible, ce qui correspond alors, comme ils le font

(1) H. HOHLWEG et H. MEYER. Quantitative Untersuchungen über den Reststickstoff des Blutes. *Bioch. Zeitsch.* t. XI. p. 381 (1908).

(2) JULES COURMONT, BOULUD, SAVY, BLANC-PERDUCET. Sur le coefficient azoturique du sérum. *Soc. Méd. des Hôp.*, 31 janvier 1913.

remarquer, à une quantité considérable de matières azotées. D'après ces auteurs, « un coefficient azoturique « abaissé équivaut à un trouble dans la formation de « l'urée, c'est-à-dire probablement à un trouble de la « fonction hépatique ».

Boulud, dans ses recherches, a employé pour la précipitation des protéines la technique suivante : à 30 centimètres cubes de sérum, on ajoute 100 centimètres cubes d'eau avec une pincée de So^4Na^2 et quelques gouttes d'acide acétique. On porte à l'ébullition, on filtre, on lave le caillot avec de l'eau chaude jusqu'à obtenir 200 centimètres cubes de liquide parfaitement clair et exempt d'albumine. Une partie sert au dosage de l'azote total, une autre au dosage de l'urée.

Dans une séance récente de la Société de médecine des hôpitaux, MM. Albert Morel et Georges Mouriquand (1) communiquent les résultats de leurs recherches sur le coefficient azoturique des malades atteints d'une lésion du foie.

Leurs conclusions sont les suivantes :

1° Chez les cirrhotiques, le taux de l'urée dans le sang peut rester au moins égal à la normale.

2° Le coefficient azoturique du sang est fortement abaissé chez les mêmes malades.

Enfin Brodin communique (2) à la Société de Biologie une étude faite par lui dans le laboratoire du professeur Chauffard. Cet auteur ne s'occupe plus du coefficient azoturique, mais de l'azote « résiduel » proprement dit

(1) ALBERT MOREL et GEORGES MOURIQUAND. Urémie et azotémie. Considération sur la signification de la rétention des corps azotés dans le sang des cirrhotiques. *Soc. Méd. des hôp.*, 31 janvier 1913.

(2) BRODIN. Modification de la teneur azotée de sérum sanguin au cours de l'insuffisance hépatique. *Soc. Biol.*, 14 janvier 1913.

restant : azote résiduel total moins azote uréique. Il effectue ses dosages par la méthode de Kjeldahl et précipite les protéines par l'acide trichloracétique.

Les conclusions auxquelles il arrive sont les suivantes :

L'azote total varie suivant l'alimentation.

L'azote uréique suit les mêmes modifications.

L'azote résiduel n'oscille que très peu ; il est toujours au-dessous de 0 gr. 10 centigrammes par litre de sérum.

S'il y a lésion rénale sans lésion hépatique, l'azote total et l'azote uréique s'élèvent, l'azote résiduel reste constant ; s'il y a lésion hépatique, l'azote résiduel s'élève.

L'élévation de l'azote résiduel au-dessus de 0 gr. 10 centigrammes est une preuve de l'altération hépatique.

Le professeur Chauffard (1) fait remarquer tout l'intérêt des recherches de Brodin.

« L'azote résiduel est au foie ce que l'azote uréique est au rein ; son augmentation est fonction d'une lésion hépatique comme l'augmentation de l'azote uréique est fonction d'une lésion rénale. »

Dans notre étude sur l'azote restant, indépendamment de sa valeur interprétative et pour fournir à celle-ci une base technique inattaquable nous avons cherché à nous rendre compte, comme on le verra plus loin, des facteurs d'erreur qui peuvent entrer dans sa détermination.

Les deux causes principales résident dans les techniques défectueuses des dosages, d'une part de l'azote uréique, d'autre part de l'azote résiduel total. La chose se comprend aisément puisque l'azote restant s'obtient par la différence de l'azote résiduel total et de l'azote

(1) A. CHAUFFARD. A propos de la variation de la teneur azotée du sérum chez les hépatiques. *Soc. méd. des hôp.*, 31 janvier 1913.

urémique. Nous exposons au chapitre des techniques et de l'azote résiduel total la méthode qui nous a semblé la meilleure pour doser l'azote sous cette forme.

Quant au dosage de l'urée ou de l'azote urémique, nous exposons ici les méthodes proposées pour le dosage de ce corps dans le sérum sanguin.

Dans une communication à la Société de Biologie (23 décembre 1911), le Professeur Desgrez (1) en collaboration avec Moog, a proposé une nouvelle méthode de dosage d'urée dans le sang, estimant que la méthode classique à l'hypobromite est longue, coûteuse, exposant d'autre part à des erreurs (au moins au point de vue de l'urée vraie), et aussi parce que l'on risque de décomposer l'urée en partie pendant l'évaporation si l'on dépasse 75°.

Le principe du dosage proposé par le Professeur Desgrez est le suivant : précipitation des matières protéiques du sérum ou du sang par une solution de nitrate mercurique convenablement acidulée afin d'éviter toute précipitation d'urée ; on dose ensuite l'urée dans le liquide par le réactif de Millon.

Voici comment on opère, en pratique : Dans chacun des 2 tubes d'une centrifugeuse à mains, on introduit 2cm³.5 de sang ou de sérum, puis 2 centimètres cubes de réactif (2).

On mélange avec une fine baguette de verre ou centrifuge.

(1) Nouvelle méthode de dosage d'urée dans le sang. A. DESGREZ et MOOG. *Soc. Biol.*, 23 décembre 1911, p. 717. Le dosage de l'urée dans l'urine et dans le sang par A. DESGREZ, *Paris-Médical*, 4 mai 1912.

(2) Réactif de précipitation :

Acide azotique pur à 36° 7 centimètres cubes.

Eau distillée. 93 centimètres cubes.

Nitrate mercurique (bien sec en plaques) . 7 grammes.

Le liquide parfaitement limpide est versé dans le récipient supérieur de l'uréomètre Desgrez-Feuillié.

Une seconde centrifugation permet de recueillir quelques centimètres cubes de liquide. On élève la température du bain de chloroforme à 35° en ajoutant le réactif de Millon.

Cette méthode présente, comme l'a démontré M. Desgrez, un très grand degré d'exactitude dans l'appréciation de l'urée vraie et se trouve, par ce fait, supérieure à la méthode par l'hypobromite. C'est toutefois cette dernière méthode que nous avons été amené à choisir, non pas seulement parce qu'elle est d'une technique moins délicate à appliquer tout en maintenant un degré d'exactitude qui, bien que très relatif, nous a semblé suffisant pour nos recherches, mais surtout parce qu'elle nous permettait de mettre en évidence, dans les recherches de l'azote restant, les imperfections des procédés que nous avons décrits ou résumés, les auteurs ayant généralement dosé leur azote uréique par la même méthode à l'hypobromite.

D'autre part, Moog (1) a proposé dernièrement la désalbumination préalable du sérum par la précipitation à froid des protéines par un égal volume d'acide trichloracétique à 20 p. 100 (2). Nous n'avons pas cru devoir adopter ce procédé pour des raisons de technique que l'on trouvera développées et justifiées au cours de ce travail.

(1) MOOG. Nouveau procédé de dosage dans le sérum de l'azote libérable par l'hypobromite de sodium. *C. R. Soc. Biol.*, 9 mars 1912.

(2) Le procédé avait déjà été antérieurement proposé par H. LABBÉ et R. PÉPIN pour la précipitation des albumines de sérum lacté. Recherches sur le lait des nourrices. *Revue de Médecine*, 1907.

CHAPITRE II

Exposé des techniques.

1. — Dosage de l'azote uréique.

On mesure 5 centimètres cubes de sérum dont on précipite les matières albuminoïdes par 75 centimètres cubes d'un mélange alcool-éther (2 p. alcool absolu, 1 p. éther 65°). On jette le précipité sur un filtre et on recueille le filtrat dans un cristalliseur. Lorsque la filtration est terminée et après avoir lavé les parois du filtre au moyen d'une pissette Salet contenant un mélange d'alcool-éther identique au précédent, le cristalliseur est placé au bain-marie jusqu'à évaporation complète. L'évaporation est rapide : trente à quarante minutes environ. L'extrait sec est repris par une quantité très petite — 3 à 4 centimètres cubes d'eau distillée. On chauffe légèrement pour fluidifier l'extrait. Avec de petits jets d'eau de la pissette, et une baguette munie d'un doigt de caoutchouc, on fait passer le liquide, aussi concentré que possible, dans le réservoir supérieur d'un uréomètre de Desgrez approprié; le robinet est alors ouvert et le liquide passe dans le réservoir inférieur sur le tétrachlorure de carbone.

On ferme alors le robinet. On verse l'hypobromite de soude dans le réservoir supérieur de l'appareil et, par une manœuvre semblable à la précédente, on introduit le réactif dans le réservoir inférieur. On arrête l'opération quand il ne reste plus dans le réservoir supérieur qu'une faible hauteur d'hypobromite. L'azote est alors mis en liberté. Pour obtenir une décomposition aussi complète que possible, on ajoute un excès de réactif et, à plusieurs reprises, on agite l'appareil par un fort mouvement de va-et-vient. On laisse le réactif en contact pendant 20 minutes environ. L'appareil est alors transporté sur une cuve à eau; on chasse le tétrachlorure en faisant passer une quantité suffisante d'eau et sur une cuve à eau, on lit sur l'appareil la division correspondant au volume gazeux dégagé.

En appliquant la formule :

$$V(p - m) n$$

dans laquelle : V = volume dégagé

p = hauteur barométrique

m = tension de la vapeur d'eau à t°

n = coefficient calculé (1)

et en multipliant par 2 le chiffre obtenu, on obtient le poids d'azote uréique contenu par litre dans le sérum. Ce chiffre, multiplié par 6 et divisé par 2,8, donne la teneur en urée par litre de sérum.

(1) On trouvera ce coefficient dans une table reproduite p. 200 de l'*Agenda du Chimiste* par MM. SALET, GIVARD, PABST. Hachette, 1892, ou dans la nouvelle Edition de l'*Agenda du Chimiste*.

2. — Dosage de l'urée par la méthode Folin (modification Saint-Martin).

Connaissant les inconvénients du dosage de l'urée à l'hypobromite et les reproches faits à cette méthode, nous avons cherché à doser l'urée en la transformant en ammoniacque d'après la méthode Folin, modification Saint-Martin (substitution du chlorure de lithium au chlorure de magnésium).

La première partie de l'opération est identique à la précédente : précipitation des albumines, évaporation de la liqueur éthéro-alcoolique.

On reprend le résidu sec avec 2 centimètres cubes d'eau que l'on place dans un petit ballon avec 2 gr. de chlorure de lithium et 4 gouttes d'acide chlorhydrique pur. Le ballon est mis à l'étuve à 160° pendant une heure. L'hydrolyse exclusive de l'urée se produit, si l'on s'en reporte aux indications des auteurs dans le cas de l'urine.

On laisse refroidir, on reprend avec 15 ou 20 centimètres cubes d'eau. On ajoute 2 gouttes de phtaléine et on sature avec la soude décinormale jusqu'à coloration rose persistante. On transvase dans l'appareil d'Aubin, et l'on s'assure, après avoir mis une pincée de magnésie, que la liqueur est alcaline.

On distille et l'on reçoit le distillat dans 10 centimètres cubes d'acide sulfurique décinormal.

Chaque centimètre cube d'acide saturé correspond à 0 gr. 0014 d'azote de sorte que l'on a :

$$n \times 0.0014 = \text{azote total de la prise de sérum.}$$

si on a pris 5 centimètres cubes :

$$n \times 0.0014 \times 200 = N \text{ uréique par litre.}$$

Les essais que nous avons effectués avec cette tech-

nique sont trop restreints en nombre pour juger définitivement de sa valeur.

Les chiffres que nous avons obtenus se sont montrés légèrement inférieurs à ceux fournis par la méthode à l'hypobromite sur les mêmes sérums.

3. — Dosage de l'azote total.

Nous avons employé la méthode de Kjeldahl. Dans une fiole d'Erlenmeyer, on introduit 2 centimètres cubes de sérum, 10 centimètres cubes d'acide sulfurique pur et un petit globule de mercure. On chauffe doucement sur un bec Bunsen. La liqueur prend d'abord une coloration brunâtre, puis se décolore petit à petit. On arrête l'opération quand le liquide est devenu tout à fait incolore. La totalité des matières azotées est alors transformée en sulfate d'ammoniaque.

On laisse refroidir et on transvase dans le ballon de l'appareil d'Aubin préalablement rempli d'une certaine quantité d'eau distillée. On sature alors rapidement la liqueur en y versant de la lessive de soude jusqu'à un léger excès.

On ajoute ensuite un excès de monosulfure de sodium (15 à 20 centimètres cubes de la solution à 20 p. 100) pour détruire les combinaisons ammonio-mercuriques, formées dans la première partie de l'opération qui empêcheraient la libération et la distillation totales de l'ammoniaque, de la pierre ponce pour régulariser l'ébullition et on distille.

L'ammoniaque ainsi déplacée est recueillie dans un verre conique contenant 50 centimètres cubes d'acide sulfurique décinormal. L'opération est continuée jus-

qu'au moment où le liquide de la distillation ne colore plus en bleu le papier rouge sensible de tournesol. Trente minutes de distillation sont généralement suffisantes. On dose alors, au moyen de la burette de Mohr avec la soude décinormale, le nombre de centimètres cubes d'acide neutralisé. Chaque centimètre cube d'acide neutralisé disparu correspond à 0 gr. 0014 d'azote; en retranchant des 50 centimètres cubes d'acide décinormal le nombre de centimètres cubes de soude écoulés et, en multipliant ce chiffre par 0,7, on obtient le poids d'azote total contenu par litre de sérum.

En exprimant par V le volume d'acide décinormal employé, par N le nombre de centimètres cubes de soude écoulé, on aura la valeur du poids d'azote P en appliquant la formule :

$$P = (V - n) 0.7$$

4. — Dosage de l'azote résiduel total.

Le dosage de l'azote résiduel dans le sérum comprend deux opérations. La première consiste dans la désalbumination du sérum par les précipitants des matières protéiques, la seconde dans la transformation de l'azote restant en sulfate d'ammoniaque, selon la méthode de Kjeldahl, et en procédant de la même façon que pour le dosage de l'azote total dont nous avons exposé la technique précédemment.

Sur les conseils de M. H. Labbé, nous avons désalbuminé les sérums analysés par différents précipitants, en suivant les méthodes que nous allons exposer. Nous verrons plus loin quels sont les résultats et les conclusions auxquels ces expériences nous ont conduit.

Précipitation avec l'alcool-éther (2 p. alcool absolu — 1 p. éther). — A 5 centimètres cubes de sérum, on ajoute 75 centimètres du mélange alcool-éther ; on jette sur un filtre taré. On recueille dans un cristalliseur. Lorsque la filtration est terminée et après avoir lavé les parois du filtre avec une pissette contenant le mélange éthéro-alcoolique déjà employé, le cristalliseur est mis au bain-marie jusqu'à évaporation complète.

L'opération est terminée en 15 ou 30 minutes. L'extrait sec est repris par une petite quantité d'eau distillée. On chauffe légèrement pour recueillir l'extrait aussi complètement que possible. On verse la liqueur dans une fiole d'Erlenmeyer en présence d'acide sulfurique et de mercure. On chauffe légèrement sur un bec Bunsen et l'opération se continue identique à celle précédemment décrite pour l'azote total.

Précipitation par le métaphosphate de soude en liqueur acide (acide chlorhydrique) (1). — Dans un ballon taré de 100 centimètres cubes on met 5 centimètres cubes de sérum, 5 centimètres cubes d'une solution de métaphosphate de soude à 5 p. 100, 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique et on complète à 100 avec de l'eau distillée. On jette sur un filtre taré. On recueille 20 centimètres cubes du filtrat dans une fiole d'Erlenmeyer.

On ajoute 10 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré et un globule de mercure.

On chauffe sur un bec Bunsen et l'opération se continue identique à la précédente.

(1) Voir technique, in Thèse de DELAUNAY. Bordeaux, 1911.

Précipitation par l'acide trichloracétique. — Dans un verre conique, on mesure 5 centimètres cubes de sérum et 5 centimètres cubes d'une solution d'acide trichloracétique (20 grammes d'acide trichloracétique, 100 centimètres cubes d'eau).

On agite, pour bien homogénéiser la masse, avec un agitateur en verre et on jette le précipité sur un filtre taré.

On recueille 4 centimètres cubes du filtrat dans une fiole d'Erlenmeyer. On ajoute 10 centimètres cubes d'acide sulfurique, un globule de mercure. On chauffe et l'opération se continue identique aux précédentes.

5. — Dosage de l'azote albuminoïde.

Nous avons également dosé l'azote albuminoïde dans les sérums que nous avons étudiés.

Pour réaliser ces dosages, nous avons utilisé les précipités obtenus par les différents précipitants dont nous avons fait usage pour la recherche de l'azote résiduel : alcool-éther acide, trichloracétique, métaphosphate de soude en solution acide.

Les précipités ont été traités selon la méthode de Kjeldahl par 30 centimètres cubes d'acide sulfurique pur, plus un globule de mercure et placé dans une fiole d'Erlenmeyer sur un bec Bunsen à feu doux jusqu'à décoloration complète.

Cette opération demandait généralement 6 à 7 heures.

La distillation dans l'appareil d'Aubin, après neutralisation avec la lessive de soude, et le titrage par la solution de soude décijnormale sont, en tous points, sem-

blables aux distillations et titrages des opérations précédentes.

En appliquant la formule déjà indiquée :

$$P = V - n \cdot 0,28$$

dans laquelle toutefois le coefficient 0,28 remplace le coefficient 0,7, on obtient le poids d'azote albuminoïde par litre de sérum.

Ce procédé permet d'obtenir l'azote albuminoïde *directement* et non par *soustraction* (Az total — Az résiduel total).

Cette façon de procéder permet, par la comparaison des chiffres, le contrôle rigoureux des résultats obtenus.

*
* *

Notre dénomination d'azote total du sérum, utilisée au cours de ce travail, n'étant pas la même que celle donnée par les auteurs, nous croyons utile de faire remarquer que, nous rapportant aux dénominations classiques, nous entendons par azote total : l'azote albuminoïde + l'azote résiduel total. Cette dénomination nous semble beaucoup plus juste que celle des auteurs qui emploient la définition d'azote total pour exprimer l'azote total du sérum *désalbuminé*; nous qualifions cet azote dans notre travail, d'*azote résiduel total* et sous le nom d'*azote restant*, nous entendons l'azote résiduel total diminué de l'azote uréique.

CHAPITRE III

Recherches sur la teneur du sang en azote au cours de différents états pathologiques. Exposé des observations personnelles.

Nous avons pratiqué systématiquement les recherches d'azote total (azote albuminoïde + azote résiduel total) chez tous les malades dont nous avons examiné les sérums, une cinquantaine environ.

Nous avons cherché, si dans l'étude des chiffres absolus de leurs rapports et des moyennes établies pour les uns et les autres nous pouvions tirer un enseignement capable de confirmer ou d'éclairer les données cliniques.

1. — Azote total.

Il semble que le chiffre d'azote total oscille entre 11 gr. 3 et 11 gr. 9 pour 1.000 chez les individus normaux.

Chez 12 brightiques en état de rétention uréique

légère ou accusée, (c'est-à-dire ainsi que l'estime M. Widal, dont la quantité d'azote uréique par litre de sérum est au moins de 0 gr. 24, nous avons trouvé un chiffre d'azote total de 11 gr.83, c'est-à-dire sensiblement normal. C'est là un résultat qui est, en quelque sorte, comparable à celui que nous donne plus loin l'examen de l'albumine des malades azotémiques.

Il paraît donc bien établi que les azotémiques n'ont pas pour cela en circulation une quantité plus grande de produits azotés. C'est la *qualité* de certains de ces éléments azotés qui diffère et qui peut être considérée comme représentative de l'état urémique de leurs humeurs et de leur sérum. Ainsi se trouve confirmée, une fois de plus, la conception de M. Widal.

Chez 5 malades dont la quantité d'urée était faible et qui presque tous faisaient des œdèmes avec albuminurie et qui, ainsi, pouvaient être rangés dans la catégorie des chlorurémiques, nous avons trouvé un chiffre moyen de 10 gr. 80, légèrement au-dessous de la normale.

Ceci n'est pas pour nous étonner puisque ces malades, comme l'a enseigné M. Widal, ont généralement un sérum dilué et moins riche en albumine que celui des azotémiques, par exemple, qui ne font que de la rétention sèche.

Nous avons classé sous le nom d'albuminurie massive les observations de 2 malades dont nous avons fait plusieurs examens de sang. Cette classification arbitraire et basée sur un symptôme commun, nous a semblé nécessaire par suite des chiffres tout à fait anormaux que nous a donné l'examen du sang. L'une de ces malades, dont l'albuminurie était de cause inconnue, perdait journallement 5 à 6 grammes d'albumine —

l'autre, chez laquelle évoluait un processus de tuberculose rénale, perdait jusqu'à 7 à 8 grammes d'albumine par jour — les 2 malades faisaient, en outre, de la rétention des chlorures et des œdèmes, lorsqu'un régime approprié ne venait pas combattre ces symptômes. — Mais, pour la première de ces malades, le sang a été prélevé à une époque où même l'ingestion d'une certaine quantité de chlorures ne provoquait pas d'œdèmes. La santé de cette malade demeurait du reste bonne en apparence, malgré ses grandes pertes d'albumine; aussi avons-nous été tenté d'en faire un syndrome à part.

L'analyse du sang de ces malades a révélé des quantités d'azote total de 8 gr. 25 et 7 gr. 90 d'une part, 7 gr. 40, 6 gr., 5 grammes 50, 6 gr. de l'autre.

En prenant la moyenne, on arrive au chiffre exceptionnellement faible de 6 gr. 85 p. 1.000. Nous discutons plus en détail ces chiffres qui correspondent essentiellement à des chiffres très faibles de matières albuminoïdes, au chapitre de l'albumine.

Chez les tuberculeux, au contraire, les examens de 17 sérums d'individus aux différentes périodes de la maladie nous ont révélé une quantité d'azote moyenne de 13 gr. 62 p. 1.000. Cette quantité est très notablement supérieure à la normale. Peut-être l'alimentation doit-elle être invoquée dans l'explication d'un semblable phénomène. Ces malades reçoivent et absorbent généralement une quantité d'azote supérieure à celle du régime moyen des gens bien portants. C'est là un facteur assez difficile à apprécier et qui, à notre sens, n'est que secondaire, d'abord parce qu'il y a chez ces malades une proportion d'azote total régulièrement et constamment plus élevée que chez les normaux : il n'y a que

3 analyses où l'azote total se trouve inférieur, et de très peu, à 11 gr. 9; d'autre part, fait contraire à cette hypothèse, l'urée qui est en rapport direct avec l'alimentation carnée, se trouve être chez ces malades particulièrement faible.

Aussi croyons-nous pouvoir penser que, chez ces malades, il y aurait lieu de faire intervenir, pour l'explication de cette hyper-azoturie sérique (ce n'est là qu'une hypothèse) des phénomènes d'autophagie dont la dénutrition et l'amaigrissement de ces malades sont une preuve évidente à notre sens.

Chez les diabétiques, nous avons également trouvé une quantité assez forte d'azote total. La moyenne des 4 cas que nous avons examinés est de 11,98.

Si maintenant, nous cherchons à établir un rapport entre l'azote résiduel total et l'azote total
$$\frac{\text{N résiduel total}}{\text{N total}}$$

rapport qui, chez l'individu normal, oscille aux environs de 2,43 nous voyons que chez les azotémiques ce rapport est très augmenté : Moyenne de 6,12, ce qui s'explique par l'augmentation considérable de l'azote extractif total, l'azote total restant sensiblement à son taux normal.

Chez les chlorurémiques, le rapport reste à peu près normal : 2,92.

Chez les tuberculeux, il est abaissé et se trouve à 1,74, ce qui s'explique par ce double fait que, chez ces malades, l'azote résiduel total est faible (par suite de la faiblesse de son facteur azote uréique), l'azote total étant au contraire sensiblement plus fort.

Chez nos diabétiques nous avons trouvé pour des raisons analogues un chiffre faible 1,85.

En étudiant le rapport de l'urée à l'azote total : $\frac{N \text{ urée}}{N \text{ total}}$

qui, chez le sujet normal, donne un chiffre variant autour de 1,47, nous voyons le rapport suivre assez naturellement la même marche que le précédent.

La chose se comprend aisément car, dans les deux rapports, le dénominateur est le même et le numérateur subit des variations parallèles dans les deux cas.

Chez les azotémiques le rapport est élevé : 5,48. Chez les chlorurémiques, il se trouve à peu près normal : 1,36.

Chez les tuberculeux, il est abaissé : 0,90 de même que chez les diabétiques : 0,72.

Nous retrouverons du reste ces rapports dans l'étude de l'interprétation des chiffres d'urée et d'azote résiduel total. Signalons dès maintenant que nous croyons qu'il y a dans la détermination de ces rapports un moyen extrêmement sensible de déceler l'azotémie, c'est-à-dire l'augmentation de principes azotés anormaux dans le sang.

2. — Azote uréique.

Nous avons dosé l'azote uréique chez une cinquantaine de malades.

La quantité d'azote uréique oscille chez le sujet normal entre 0 gr. 12 et 0 gr. 24 (1).

Chez 12 néphrétiques azotémiques chez qui nous avons dosé l'azote uréique, nous avons trouvé une moyenne de 0 gramme 62, c'est-à-dire très élevée. Les chiffres

(1) JAVAL. Élévation du rapport azotique, *Soc. Biol.*, février 1913.

extrêmes que nous avons obtenus se sont élevés à 1 gramme et 1 gr. 20.

Chez les chlorurémiques nous avons eu un chiffre normal : 0 gr. 17. Le chiffre le plus élevé, compris dans cette moyenne, est de 0 gr. 24.

Chez 17 tuberculeux et 4 diabétiques, le chiffre d'azote uréique semble abaissé. Il est de 0 gr. 11 pour les premiers (les chiffres extrêmes ont été de 0 gr. 23, 0 gr. 22, 0 gr. 20). Pour les seconds, nous avons obtenu une moyenne de 0 gr. 08 et le chiffre le plus élevé d'urée a été de 0 gr. 14.

Le rapport de l'azote uréique à l'azote résiduel total $\frac{\text{N urée}}{\text{N résiduel total}}$, rapport azoturique du sérum du Professeur Widai, qui normalement se trouve aux environs de 70 est très élevé chez les azotémiques : 86,45, dans notre moyenne. Cette constatation a été faite depuis longtemps par M. Widai (1) qui considère cette élévation comme une règle constamment confirmée depuis.

Chez les tuberculeux, ce rapport est abaissé à 36,59, dans la moyenne que nous avons établie dans les 17 cas étudiés. Cette chute du rapport azoturique s'explique par la faible teneur en urée du sérum de ces malades. Chez les diabétiques, nous avons obtenu un chiffre analogue au précédent : 38,19, qui s'explique également par la faible quantité d'urée que nous avons trouvée dans le sang de ces malades (2).

Nous avons cherché également s'il était intéressant

(1) WIDAI ET RONCHÈSE. Rapport de différentes substances azotées retenues dans le sérum sanguin au cours du mal de Bright, *Soc. Biol.*, février 1906.

(2) Nous rappelons du reste toutes les réserves faites par les différents

d'établir les variations de l'indice N albuminoïde (N total — N extractif total) à N urée,

$$\frac{\text{N albuminoïde}}{\text{N urée}}.$$

Nous avons trouvé des différences considérables en recherchant ce chiffre qui, chez les individus normaux, se trouve aux environs de 74. Nous l'avons trouvé très abaissé chez les azotémiques : 21,2, un peu élevé chez les chlorurémiques : 78-74, et très élevé chez les tuberculeux : 163 et aussi chez les diabétiques : 184,7.

Cet indice, que nous avons calculé avec l'azote albuminoïde, peut aussi bien se rechercher avec l'azote total. Il donnerait alors des chiffres légèrement plus élevés.

Mais il pourrait s'établir aussi dans le sens inversé. Il donnerait alors des indications dont on pourrait tirer des conclusions tout à fait concordantes.

3. — Azote résiduel total.

Nous avons dans tous nos examens dosé directement l'azote restant total des sérums examinés en utilisant la précipitation à l'alcool-éther. — Nous avons obtenu l'azote restant par la différence : azote extractif total — azote uréique.

Le chiffre moyen d'azote extractif total est de 0 gr. 28 par litre de sérum. On comprendra facilement que d'une

auteurs et que nous reprenons à notre compte sur l'intégralité et l'exactitude du dosage de l'azote uréique lorsque les quantités en sont très faibles dans le sérum. Il suffit, en effet, d'une erreur très faible en valeur absolue pour modifier dans une proportion notable la valeur de ce rapport.

façon globale l'étude des variations de ce chiffre et de ses rapports se rapproche de très près de l'étude des chiffres et des rapports d'azote uréique.

Chez les azotémiques, en effet, nous avons noté des chiffres allant de 1 gr. 70 et 1 gr. 23 par litre de sérum, et correspondant à des rétentions d'azote uréique de 1 gr. 20 et 1 gr. 06. En établissant la moyenne de 12 cas étudiés, nous avons obtenu le chiffre de 0 gr. 76, c'est-à-dire très au-dessus de la normale.

Chez les chlorurémiques, au contraire, nous avons obtenu des chiffres de 0 gr. 21, 0 gr. 23. L'un d'eux, exceptionnellement de 0 gr. 46, a remonté la moyenne à 0 gr. 32, chiffre sensiblement normal.

Chez les tuberculeux, les chiffres n'ont pas dépassé 0 gr. 35. Ils s'abaissent quelquefois à 0 gr. 12-0 gr. 14. La moyenne établie pour 13 cas nous a donné le chiffre un peu faible de 0 gr. 23. Les diabétiques nous ont donné un chiffre analogue.

Le rapport de l'azote résiduel total à l'azote total :

$$\frac{\text{N total résiduel}}{\text{N total}}$$

est un rapport que nous avons étudié à propos de l'azote total. Chez les individus sains, il est de 2,17 environ et s'élève à 6,12 chez les azotémiques. L'azote total, en effet, chez ces malades est, comme nous l'avons fait remarquer précédemment, sensiblement normal; l'azote résiduel total est très élevé au contraire, ce qui explique le chiffre fort du rapport. Les chiffres d'un semblable rapport doivent être *a priori* assez analogues à ceux du rapport $\frac{\text{N urée}}{\text{N total}}$, si l'on admet que les varia-

tions de l'azote résiduel total oscillent dans le même sens que celles de l'azote uréique. Si, au contraire, on admet qu'il peut y avoir une montée individuelle de l'azote résiduel, due à d'autres causes que celle de l'élévation de l'azote uréique, il était intéressant de voir si ce rapport ne différait pas du rapport $\frac{N \text{ urée}}{N \text{ total}}$. Chez les tuberculeux, où non seulement l'azote total est augmenté mais encore l'azote résiduel légèrement abaissé, on obtient un chiffre faible de 1 gr. 74.

Nous avons cherché également à établir le rapport de l'azote résiduel total à l'azote albuminoïde.

$$\frac{N \text{ ext. total}}{N \text{ albuminoïde}}$$

Ce rapport semble, chez l'individu sain, pouvoir être évalué à peu près à 2,49. Un peu plus élevé mais très voisin du précédent, un tel rapport varie sensiblement dans les mêmes conditions. Très élevé chez les azotémiques : 6 gr. 18, il est à peu près normal chez les rénaux sans rétention azotée : 3, abaissé chez les tuberculeux : 1 gr. 94, et chez les diabétiques : 1 gr. 98.

Le rapport de l'azote uréique à l'azote extractif total

$$\frac{N \text{ ext. total}}{N \text{ uréique}}$$

rapport azoturique des auteurs a été étudié au chapitre de l'urée. Nous ne pouvons, sans tomber dans des redites, entrer à nouveau dans des considérations sur ce rapport.

Faisons remarquer toutefois que l'élévation de ce coefficient chez les azotémiques est expliquée par la dissociation entre les proportions d'azote uréique qui s'élè-

vent considérablement et celles d'azote résiduel qui demeurent à peu près normales.

4. — Azote restant.

Il nous reste à étudier l'azote restant (azote résiduel total — azote uréique).

Le chiffre normal paraît se trouver, à s'en rapporter aux déterminations des différents auteurs et aux nôtres propres, entre 0 gr. 06-0 gr. 12. Ces chiffres ne semblent pas subir de très grandes variations; chez les individus en état de rétention uréique, en retranchant, sur nos moyennes, l'azote urée de l'azote résiduel total, nous avons obtenu 0 gr. 14, chez nos chlorurémiques : 0 gr. 16. Chez nos tuberculeux, il a été de 0 gr. 12; chez nos diabétiques de 0 gr. 15. Ces chiffres, comme on le voit, sont très voisins et il semble difficile de pouvoir en tirer quelques conclusions.

Dernièrement, M. Brodin, dans une étude sur les modifications de la teneur azotée du sérum, conclut que l'azote résiduel n'oscille que très peu. Nous sommes entièrement de son avis; toutefois il nous paraît difficile, en l'état actuel des déterminations, d'indiquer une limite bien déterminée à l'azote restant et de conclure à une lésion hépatique dans les cas où cet azote s'élève au-dessus de 0 gr. 10, et du fait seul de cette élévation.

Toutefois, chez un emphysémateux à foie cardiaque nous avons fait deux examens à quinze jours d'intervalle, le premier, au moment où le malade est entré à l'hôpital; le second, lorsqu'il était très amélioré; la recherche de l'azote restant dans ces 2 cas nous a donné, respective-

ment, 0 gr. 14 pour le premier examen, 0 gr. 09 pour le second. Cela constituerait un argument à l'appui des idées de Brodin.

Pour résumer cette question nous croyons qu'il y a peut-être là un nouveau syndrome de l'insuffisance hépatique. En tout cas, il y a un facteur technique qu'on ne saurait passer sous silence car, avec les méthodes classiques, il paraît extrêmement difficile de doser, à quelques centigrammes près, l'azote restant.

En dehors des causes d'erreurs inhérentes au procédé de désalbumination (1), une autre cause d'erreur réside, nous l'avons déjà dit, dans le procédé de détermination par différence de cet azote restant. Les deux éléments nécessaires pour cette détermination (azote uréique et azote résiduel total) peuvent, par suite d'une erreur, même légère, bien difficile à éviter, — car la précision de ces dosages ne dépasse pas de beaucoup en valeur absolue, les chiffres représentatifs de l'azote restant, — sinon fausser complètement les résultats, du moins rendre l'interprétation assez hasardeuse.

(1) H. LABBÉ. Dosage de l'azote uréique et résiduel dans le sérum sanguin *Soc. Biol.*, 25 janvier 1913.

CHAPITRE IV

Influence des modes de précipitation des albumines dans l'estimation et le dosage de l'azote résiduel total du sérum.

Nous avons exposé, dans une autre partie de ce travail l'avantage qu'il y avait à employer pour la précipitation des albumines, des précipitants agissant par leur masse : alcool absolu, alcool-éther. Nous avons exposé également les raisons qui nous ont fait préférer à tout autre l'emploi du mélange éthéro-alcoolique (précipitation intégrale, filtration facile, évaporation rapide).

Sur les conseils de M. H. Labbé, nous avons fait des dosages comparatifs d'azote résiduel total dans un même sérum en traitant par la méthode de Kjeldahl le filtrat des précipitations obtenues : 1° par l'alcool-éther; 2° par le métaphosphate en solution acide, précipitant employé récemment par M. Delaunay; 3° par l'acide trichloracétique en solution à 20 p. 100.

Les résultats que nous avons obtenus, montrent que les quantités d'azote du filtrat par la précipitation au métaphosphate sont légèrement supérieures à celles de l'alcool-éther; les 29 analyses que nous avons effectuées

avec ce précipitant nous ont presque constamment donné une légère quantité d'azote en excès. Les 16 précipitations, au contraire, que nous avons effectuées avec l'acide trichloracétique nous ont donné dans tous les cas un excès d'azote qui n'a jamais été inférieur à 0 gr. 06 et s'est montré souvent supérieur à ce chiffre.

Afin de nous assurer que cet azote restant appartenait bien à la molécule albuminoïde et n'était pas dû au précipitant, nous avons fait un Kjeldahl à blanc, en mettant en présence 2 centimètres cubes de la solution trichloracétique et 10 centimètres cubes d'acide sulfurique plus un globule de mercure. Aucune trace d'ammoniaque n'est passée dans le distillat.

M. Weill (1) est arrivé dans ses déterminations à une constatation analogue, en dosant, non plus l'azote résiduel, mais l'azote libérable par l'hypobromite. Cet auteur qui utilise pour la précipitation des albumines, d'une part l'alcool, d'autre part l'acide trichloracétique, trouve constamment une quantité d'azote libérable à l'hypobromite plus forte par la seconde précipitation que par la première. Cette quantité, il est vrai, est très petite et très inférieure à la différence que nous trouvons dans la recherche de l'azote résiduel, mais il ne s'agit dans notre cas, que de l'azote résiduel.

L'explication du phénomène nous semble assez facile : l'hypobromite, en effet, libère surtout l'azote de l'urée et, en conséquence, il n'y a pas de raison pour que le réactif décompose intégralement l'excès des substances azotées resté non précipité par l'acide trichloracétique.

D'autre part, il était intéressant de confirmer ce fait

(1) WEILL. *L'azotémie au cours des néphrites chroniques*. Thèse de Paris, 1913.

par une expérience en sens inverse, en dosant directement l'azote albuminoïde dans les différents précipités; les chiffres, si ces premières données sont exactes, doivent suivre, de leur côté, une courbe inverse à ceux obtenus pour l'azote résiduel.

Prenant les moyennes de 6 examens, nous avons pu dresser le tableau suivant :

	Az EXT.	Az ALBUM.	Az TOTAL
Précipitation à l'alcool éther	0.24	11.40	11.64
Précipitation au métaphosphate	0.26	11.22	11.48
Précipitation par acide trichloracétique	0.44	10.97	11.41

Le chiffre d'azote total obtenu directement donne dans la moyenne de ces 6 examens, le chiffre de 11,88. Ce chiffre se rapproche beaucoup du chiffre de 11.64 obtenu par la somme : azote albuminoïde + azote extractif (procédé à l'alcool-éther).

En réalité, la somme azote albuminoïde + azote extractif, devrait, dans les 3 séries d'examen, être la même, si les erreurs d'expériences n'intervenaient pas dans une petite mesure pour fausser les résultats.

Toutefois les chiffres d'azote extractif et d'azote albuminoïde, dans chaque groupe de procédés, ont une marche tout à fait inverse.

Nous avons cherché à mettre ce phénomène en relief en traduisant les résultats obtenus sur la courbe figurée ci-après.

Les chiffres ainsi figurés sur la courbe montrent avec évidence que tout se passe comme si les résultats, différents en valeur absolue, obtenus par ces différents procédés, tenaient à des caractéristiques même de ces procédés.

Le procédé à l'alcool-éther paraît, en dernière analyse, le meilleur, le plus certain, en même temps que le plus commode; puis, le suivant de très près, vient le procédé au métaphosphate et, enfin, le procédé à l'acide trichloracétique qui donne des divergences assez notables.

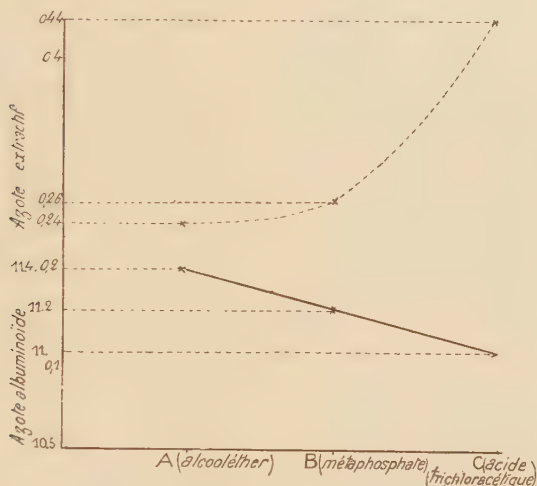


Fig. 1. — La courbe en pointillés représente les variations de l'azote résiduel.
La courbe inférieure représente les variations de l'azote albuminoïde.

Dans la pratique, il faut s'inspirer des données suivantes à savoir : que la détermination de l'azote résiduel et de l'azote albuminoïde doit être effectuée sur un même échantillon et, qu'en tout cas, le précipité albuminoïde analysé doit avoir été obtenu par la méthode même qui a servi à doser l'azote résiduel. La détermination des rapports qui existent entre l'azote albuminoïde et l'azote résiduel serait, en cas contraire, tout à fait faussée.

CHAPITRE V

Dosage des albumines du sérum sanguin et détermination de leur teneur au cours de quelques manifestations pathologiques.

Historique.

La recherche de la teneur en albumine du sérum sanguin n'est pas de date récente.

Des recherches de ce genre ont été pratiquées dès le milieu du siècle dernier, notamment par Andral et Gavarret, Becquerel et Rodier. Des études plus précises, après une période d'oubli qui correspond à l'étape anatomo-pathologique, furent reprises il y a une dizaine d'années. Ces diverses recherches nous ont amené aux données suivantes :

A l'état physiologique, d'après Strauss, l'azote albuminoïde serait de 11,13 p. 1.000. Schmidt donne les chiffres moyens de 82 gr. 59 d'albumine pour l'homme ; 74 gr. 43 pour la femme.

M. Lœper a noté un abaissement momentané de ces teneurs sous l'influence de l'ingestion aqueuse (74 à 76).

Dans l'anémie, depuis longtemps, on a noté un abaissement marqué de l'albuminémie : en moyenne, 72 p. 1.000 (Becquerel et Rodier).

Dans les maladies aiguës, la diminution de la teneur en albumine est notable.

Néphrites. — a) : *Interstitielles*, d'après Strauss : azote albuminoïde : 9,8 à 14,68 p. 1.000.

b) *Parenchymateuses* : diminution considérable des albumines du sérum suivant Andral et Gavarret, Becquerel et Rodier. Un cas de ces derniers donne 939,90 p. 1.000 d'eau dans le sérum. Suivant Strauss, on observe une diminution de 50 p. 100 environ (1).

M. Lœper (2) constate par la méthode de la pesée des albumines, une hypoalbuminose sanguine notable au cours des néphrites œdémateuses. Par contre, chez les cardiaques, lorsque l'œdème existe, le taux de l'albumine du sérum est très élevé et dépasse souvent 80 grammes. Lorsque l'œdème fait défaut, le taux de l'albumine est plutôt un peu faible, au-dessous de 70 grammes.

Grenet, en 1905, dans ses recherches sur le purpura fait remarquer que, dans 6 cas où cette affection semble en rapport avec une altération hépatique, il y a de l'hypoalbuminose (59 grammes à 68 p. 1.000). Au contraire, chez deux malades dont le purpura semble indépendant, de tout trouble hépatique, le taux des albumines du sérum est normal : 75 grammes dans l'un, 97 grammes dans l'autre. Rapprochant ces faits des constatations de

(1) Nous avons emprunté ces documents à M. H. LABBÉ, *Analyse chimique du sang*.

(2) LœPER, *Mécanisme régulateur de la composition du sang*, Thèse de Paris 1903.

— Les dilutions du sang, *Journal de Physiol. et Pathol. gén.*, 1903, p. 79.

Jolles (1), cet auteur considère l'insuffisance hépatique comme capable de déterminer à elle seule une diminution des albumines du sérum sanguin.

MM. Gilbert et Chiray (2) rapportent les cas de trois cirrhotiques ascitiques chez lesquels l'hypoalbuminose est très accusée : de 62 à 66 p. 1.000. Ces auteurs estiment que le liquide des ascites cirrhotiques se constituant aux dépens de la circulation portale, l'on peut en inférer que, sous l'influence de cette déperdition, le sang est modifié dans certains de ses éléments.

M. Chiray (3) montre que, chez tous les néphrétiques, on constate de l'hypoalbuminose, — fait que les travaux de Becquerel et Rodier, de Strauss, Achard et Lœper, avaient montré chez certains albuminuriques. L'hypoalbuminose augmente en cas d'œdème intense ou d'accidents urémiques. Elle diminue lorsque la maladie s'améliore. Chez les cardiaques asystoliques, c'est l'inverse ; il existe une plus-value permanente de l'albuminurie sérique et cette plus-value s'accroît avec les œdèmes et diminue avec eux (peut-être masquée par résorption rapide des œdèmes cardiaques).

Point le plus intéressant : l'auteur a vu, chez les cardiaques, l'apparition d'accidents rénaux concordant avec une brusque diminution des albumines, et, chez des brightiques, une crise d'asystolie vraie s'accompagner d'hyperalbuminose subite. Chiray pense que le dosage de l'albumine sérique est un guide précieux dans l'étude des cardio-rénaux.

(1) JOLLES. *Munch. med. Woch.*, 23 septembre 1902.

(2) GILBERT et CHIRAY. Diminution des substances albumineuses du sérum sanguin chez les cirrhotiques ascitiques. *Soc. Biol.*, novembre 1907.

(3) CHIRAY. *Congrès de médecine*. Paris, 14-16 oct. 1907. *Revue médicale*, 9 octobre 1907.

M. A. Javal (1) discute les faits apportés par MM. Gilbert, Chiray et Grenet (2). Cet auteur, admettant que la teneur normale du sérum sanguin en substances albumineuses est comprise entre 70 et 80 grammes p. 1.000, cite des observations de cirrhotiques dont le sang est en état d'hyperalbuminose : cirrhose alcoolique avec ascite, 84 grammes ; obèse pléthorique avec néphrite et ascite cirrhotique, 100 grammes d'albumine. Sur 39 sérums analysés, 23 fois des quantités d'albumine dépassent 80 : néphrites avec ou sans œdème, cardiopathies, diabète, pneumonie ; 5 fois les quantités d'albumine atteignaient ou dépassaient 100.

L'hypoalbuminose est au contraire un phénomène plus rare : sur 39 analyses, 3 fois seulement la quantité d'albumine était au-dessous de la normale : brightique scléreux, 67 grammes ; cardiaque, 66 grammes, et 60 grammes p. 1.000 dans un cas de néphrite épithéliale avec très forte albuminurie et œdème. Dans ces 3 cas, il n'y avait pas d'insuffisance hépatique manifeste. Chez d'autres brightiques, la quantité d'albumine était normale ou augmentée. En conséquence, M. Javal ne peut admettre les conclusions de M. Chiray, à savoir : que chez tous les néphrétiques, quelle que soit leur lésion anatomique et quelle que soit la cause de leur maladie, on constate une diminution du taux de l'albumine du sérum et que l'hypoalbuminose augmente en cas d'œdèmes intenses ou d'accidents urémiques.

Les analyses de Javal ne lui ont pas montré un rapport évident entre la quantité des albumines contenues

(1) A. JAVAL. De la teneur en albuminoïdes du sérum sanguin dans certains états pathologiques. *Soc. de Biol.*, 14 décembre 1907, page 670.

(2) CHIRAY. *Congrès de médecine*, oct. 1907.

dans le sérum sanguin et l'état urémique du sujet.

L'hyperalbuminose du sérum lui semble un phénomène fréquent au cours des néphrites et des cardiopathies, sans que l'on puisse saisir une corrélation entre son intensité et la marche de la maladie.

M. Vaucher (1) dans un travail très documenté et très intéressant sur l'hydrémie, constate que, chez les malades atteints de néphrites aiguës avec œdèmes, il existe de la dilution du sérum qui se traduit par de l'hypoalbuminose, à l'œdème des tissus correspond l'œdème du sang.

La diminution des œdèmes amène une chute de poids et une ascension simultanée de l'indice réfractométrique qui prouve que le sérum se concentre.

M. Vaucher a constaté que, dans un cas, la courbe réfractométrique avait continué son ascension après que la chute du poids était terminée et avait dépassé les limites normales, ne s'équilibrant que plusieurs jours après le poids. Cette hyperconcentration passagère témoigne de la déshydratation complète de l'organisme.

Chez les malades atteints de néphrites parenchymateuses chroniques dont les œdèmes étaient tenaces avec albuminurie abondante et persistante, M. Vaucher trouve un indice réfractométrique variant entre 58 et 63, c'est-à-dire très faible. Il montre également que la réhydratation d'un malade sous l'influence de la chloruration alimentaire se traduit, à la fois, par une ascension de poids et par une chute de l'indice réfractométrique.

(1) VAUCHER. Thèse de Paris 1911 (travail du laboratoire du Professeur Vidal).

« Chez les brightiques azotémiques, l'étude du sérum
« montre :

« 1° Qu'il n'y a pas d'hydrémie; l'azotémie, quel que
« soit son degré, ne provoque pas plus d'œdème du sang
« que de tissu cellulaire.

« 2° L'hydrémie qui existe chez un azotémique infiltré
« est due à la rétention chlorurée qui se traduit par des
« œdèmes et non pas à la rétention azotée, puisque cette
« hydrémie disparaît aussitôt que les œdèmes disparaissent. »

Chez les cardiaques asystoliques œdémateux dont la tonicité myocardique se relève encore sous l'influence de la digitale, M. Vaucher étudie l'influence de ce médicament sur l'indice réfractométrique et trouve que, sous l'influence de la médication digitalique, la courbe réfractométrique, après s'être abaissée au moment de la résorption des œdèmes, remonte, atteint les limites normales et les dépasse pendant quelques jours avant de s'équilibrer définitivement.

M. Vaucher note chez ces cardiaques œdémateux une hypoalbuminose plus ou moins marquée au moment de leur entrée à l'hôpital. Il se trouve ainsi en opposition avec M. Chiray (1) qui croit, dans ces cas, à une augmentation permanente de l'albuminurie sérique, également avec M. Lœper (2) qui a noté chez les cardiaques œdémateux un taux d'albumine du sérum très élevé, également aussi avec M. Javal (3) qui estime que l'hyperalbuminose du sérum est un phénomène fréquent au cours des néphrites et des cardiopathies.

(1) CHIRAY. *Congrès de médecine*, oct. 1907.

(2) LŒPER. Thèse de Paris, 1903.

(3) JAVAL. *Soc. Biol.*, 14 décembre 1907, p. 670.

Méthodes de dosage des albumines du sérum sanguin.

Le dosage des albumines du sérum qui amène aux données intéressantes que nous venons de résumer, peut se faire par deux méthodes : l'une physique et moins précise, mais rapide et commode pour les dosages en série, basée sur l'emploi du réfractomètre; l'autre chimique et plus exacte, mais plus longue et plus délicate basée sur la précipitation et les pesées des albumines.

Nous empruntons ici à M. Vaucher qui s'en est servi sur une large échelle, l'exposé du principe de la première méthode et la description du réfractomètre usité dans ces procédés.

A) Réfractométrie. — *Description de l'appareil.* — Le réfractomètre à immersion de Pulfrich, modifié par M. Reiss, se compose essentiellement d'une lunette dont l'oculaire est muni d'une échelle graduée; à l'autre extrémité de la lunette, se trouve un prisme en verre résistant dont l'angle réfringent mesure 63° . A celui-ci est adjoit un second prisme (dit prisme auxiliaire), à réflexion totale. C'est entre les deux prismes que l'on dépose la goutte de sérum à examiner. L'appareil étant solidement et hermétiquement clos est immergé dans une cuve à eau maintenue à une température constante de $17^{\circ}5$. Le rayon lumineux réfléchi par une glace placée à 45° au-dessous de l'objectif se réfracte en traversant le sérum, d'où formation dans l'appareil d'une plage sombre dont on peut apprécier très exactement l'étendue, grâce aux graduations de l'échelle. La précision est

encore augmentée par une vis micrométrique annexée à l'oculaire permettant de lire les dixièmes de degré de l'échelle. On arrive ainsi à avoir des indices de réfraction à 6 décimales.

Les graduations de l'échelle correspondent à des indices de réfraction qui sont indiqués dans des tables spéciales permettant de convertir par simple lecture, en grammes d'albumine par litre, le chiffre de l'échelle.

Principe de la méthode. — Chez un individu normal, l'indice de réfraction du sérum varie entre les chiffres 1,34873 et 1,35168 (à la température de 17°5). Un sérum contient environ 8 p. 100 de substances colloïdes et 1 p. 100 de substances cristalloïdes. Dans les circonstances normales les substances cristalloïdes du sérum ont un indice qui ne s'écarte pas de 0,00277. Seuls les colloïdes font varier l'indice total. M. Reiss a calculé que chaque fois qu'une solution albumineuse augmente de 1 p. 1.000 d'albumine, son indice de réfraction s'élève de 0,00172. Connaissant donc l'indice de réfraction d'un sérum donné, il est facile d'en déduire la teneur en albumine de ce sérum par l'opération suivante : on retranche de l'indice de réfraction du sérum le chiffre représentant l'indice de réfraction de l'eau distillée, c'est-à-dire 1,33320, plus celui des cristalloïdes, 0,00277, l'un et l'autre supposés fixes. Le chiffre trouvé est divisé par 0,00172, indice de réfraction d'une solution albumineuse à 1 p. 100. Le résultat de cette division donne la quantité d'albumine contenue dans 100 grammes du sérum examiné. En pratique, il n'y a qu'à se reporter au tableau si commode donné par M. Reiss. Il suffit de lire le degré de l'échelle du réfractomètre, de consulter le tableau qui

indique la quantité d'albumine correspondante pour 100 centimètres cubes de sérum.

B) Technique du dosage des albumines par précipitation et pesée. — C'est cette technique à laquelle, pour les raisons invoquées plus haut, nous nous sommes rallié.

Mais rien n'est plus délicat et difficile à effectuer avec quelques garanties de précision que la précipitation intégrale des substances albuminoïdes du sérum.

On a longtemps employé, d'une façon exclusive, la coagulation par la chaleur à température convenable en présence d'un ion acide. — Dans la pratique, cet ion était représenté par l'acide acétique, puis, et surtout, par l'acide trichloracétique. Mais, dans ces conditions, la précipitation s'effectuant incomplètement on était préalablement obligé d'y adjoindre une proportion plus ou moins forte de sels neutres dissociés en solution (NaCl-sulfate de magnésie), et, malgré tout, la précipitation restait souvent incomplète. En outre la filtration et le lavage étaient des plus pénibles. Ce sont là les causes qui ont empêché longtemps les déterminations d'albumine sérique en série.

En outre, ces modes de précipitation sont entachés d'un vice primordial; les recherches de Vallery (1) notamment, ont montré que les précipitants acides employés à chaud, en particulier l'acide trichloracétique, avaient le grave inconvénient d'hydrolyser les albumines et d'introduire dans les dosages des erreurs systématiques et très importantes s'élevant aux environs de 20, 4 p. 100.

(1) VALLERY. Etude sur la coagulation de l'albumine. Travail du laboratoire de physiologie de la Sorbonne. *Journal de Physiol. et Pathol. gén.*, 1912.

Reste donc à employer des précipitants qui agissent par leur masse et qui avaient été, il y a longtemps, indiqués comme susceptibles de précipiter les substances protéiques du sérum, mais dont l'usage avait été quasi-abandonné.

C'est le cas de l'alcool absolu ou à 95° (1). Mais le meilleur précipitant est encore l'alcool-éther (2) qui précipite intégralement et donne, en même temps, un coagulum facilement filtrable et lavable avec le mélange alcool-éther, facilement dessicable et qui nous a semblé d'un emploi irréprochable.

En pratique, sur les indications de M. H. Labbé, nous avons opéré sur 2 centimètres-cubes (ou 5 centimètres cubes) de sérum que nous avons précipités avec 30 centimètres cubes (ou 75 centimètres cubes) d'un mélange alcool-éther. Le précipité lavé soigneusement au moyen d'une pissette Salet avec le mélange éthéro-alcoolique est placé à l'étuve à 90° jusqu'à poids constant, soit 30 à 40 minutes environ. La pesée terminée, le filtre et son contenu sont calcinés; le poids des cendres ainsi obtenues, qui représentent les sels pouvant rester combinés avec les albumines, sels de chaux, magnésie, potasse, est retranché du poids trouvé pour l'albumine. La correction est généralement faible.

Recherchée sur un certain nombre de nos précipités, cette correction nous a donné des chiffres très voisins, variant très peu autour de 2, 15 p. 100.

C'est ce coefficient de correction que nous avons finalement adopté pour le calcul des précipités d'albumine de nos analyses.

(1) Précipitant proposé et employé par M. Vidal.

(2) Précipitant employé par M. H. Labbé.

Exposé des résultats.

Les dosages par pesées que nous avons effectués ont porté sur 38 sérums prélevés chez des malades tuberculeux, rénaux et diabétiques.

Néphrétiques azotémiques. — Chez les néphrétiques azotémiques, nos analyses ont donné, comme on peut le voir sur le tableau, une teneur en albumine sensiblement normale.

	AZ URÉIQUE PAR LITRE	P. ALBUMINE PAR LITRE
	—	—
(1) Quesnay 23 : néphrite bacillaire rétinite albuminurique, hémorragies rétinienne.	0.90	83.67
(2) Grisolle 2 : albuminurie hypertension, petits signes du brightisme.	0.41	68.99
(3) Rostan 21 : néphrite azotémique.	0.26	70.95
(4) Rayer 30 : cardio-rénal, albumine néphrite, asystolie.	0.80	88.56
(5) Rostan 21 : néphrite azotémique.	0.41	79.26
(6) V... : crise d'urémie en juillet (1 gr. d'urée à cette époque).	0.12	78.28
(7) Grisolle 27 : urémie.	1.06	83.67
(8) Grisolle 48 : néphrite saturnine.	0.46	79.26

En établissant une moyenne, on obtient le chiffre de 79 gr. 09 d'albumine par litre de sérum.

Les quantités d'albumine existant dans le sérum semblent suivre dans une certaine mesure les quantités d'azote uréique. Le n° 2 qui présente un chiffre d'azote uréique très bas a une concentration sérique au-dessous de la normale; les nos 1, 4 et 7 qui présentent une forte

réten-tion azotée ont, au contraire, une concentration sérique notablement supérieure à la normale.

Le fait est beaucoup plus net si on examine les variations d'un même sujet : ainsi les analyses 3 et 5, provenant du même sérum à quinze jours d'intervalle environ, montrent : pour le n° 3 un azote uréique égal à 0,26 correspondant à une teneur en albumine de 70,95, et pour le n° 5 un poids d'albumine de 79,26, c'est-à-dire notablement supérieur au précédent, correspondant à une augmentation de la réten-tion azotée du malade de 0 gr. 26 à 0. 46.

Néphrétiques chlorurémiques. — Chez les néphrétiques chlorurémiques, nous avons trouvé une teneur du sérum en albumine considérablement abaissée.

TENEUR EN ALBUMINE
PAR LITRE

(1) Rostan 31 : néphrite avec œdème et azotémie (0,35 d'azote uréique).	71.92
(2) B... : albuminurie massive; a fait des œdèmes; régime déchloruré.	52.23
(3) Piorry 21 : tuberculose rénale, œdème, albuminurie, oligurie.	56.76
(4) Piorry 21 : œdème.	39.14
(5) Piorry 21 : œdème.	39.14
(6) Piorry 21 : la malade prend théobromine et résorbe en partie ses œdèmes.	42.08

La moyenne de ces 6 examens est en effet de 50,71 par litre de sérum.

Toutefois, il semble que la dilution du sérum dans ces examens ne doive pas avoir pour cause unique la réten-tion des chlorures et l'hydrémie consécutive.

En effet le n° 2 est une malade qui, ayant fait de la réten-tion des chlorures et de l'œdème, a pu, au moyen

d'un régime approprié (régime végétalien et dépourvu de sel), combattre utilement son hydrémie. Sa concentration sanguine est cependant restée très inférieure à la normale : 52 gr. 23 p. 1.000; mais, d'autre part, elle a continué à perdre journellement par son filtre rénal une quantité d'albumine considérable. Cette perte énorme et journalière d'albumine semble pouvoir, à notre sens, expliquer en partie la faible concentration du sérum de la malade.

Les analyses (3), (4), (5) et (6) qui ont été pratiquées de quinze jours en quinze jours accusent des chiffres d'albumine sérique exceptionnellement faibles.

Il s'agit d'une malade atteinte de tuberculose rénale, chlorurémique, oligurique et faisant également de très grosses pertes d'albumine par son émonctoire rénal (5 à 6 grammes par jour).

Cette malade, mise au régime lacté et à la théobromine a gardé, malgré la disparition de ses œdèmes et une diurèse convenable, une dilution sanguine tout à fait anormale : 42 gr. 08 d'albumine par litre de sérum.

Il semble donc que la diminution dans la concentration de son sérum peut être considérée comme une caractéristique de sa lésion.

*
**

Tuberculeux. — Chez les tuberculeux, nos examens ont porté sur huit sujets, tous tuberculeux vulgaires aux différentes périodes de la maladie.

L'étude du tableau montre que l'augmentation des albumines du sérum a été constante.

TENEUR DU SANG EN ALBUMINE
PAR LITRE

(1) Chomel 15	88.07
(2) Guersant 5	81.74
(3) Quesnay 7	87.58
(4) Rostan 7	83.67
(5) Piorry 6	82.20
(6) Rostan 10	90.52
(7) Rostan 7	86.44
(8) Rostan 7	87.09

En faisant la moyenne de ces chiffres, on trouve une teneur en albumine du sérum sanguin de nos tuberculeux égale à 85 gr. 87 par litre de sérum.

*
* *

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier les variations possibles de la concentration albuminoïde du sérum sous l'influence de certains traitements ou médications. C'est dans ce but qu'à trois reprises différentes nous avons examiné le sérum d'une malade [examens (4), (7), (8) du tableau précédent], à une quinzaine de jours d'intervalle pour chaque examen, soumise, sous la direction de M. Crémieu, dans le service de M. le professeur Landouzy, aux émanations radifères de l'émanatorium; nous avons trouvé une augmentation constante de la teneur du sang en albumine. Il y a là une observation qui demanderait à être généralisée, mais qui nous a paru suffisamment caractéristique, se produisant au cours d'un semblable traitement, pour être notée ici.

*
* *

Diabétiques. — Nous avons cherché, chez 4 diabétiques sucrés, la teneur en albumine du sérum; nous l'avons trouvée sensiblement augmentée.

	TENEUR DU SÉRUM EN ALBUMINE PAR LITRE
G... : diabétique depuis 5 ans ; acidose ; troubles de la vue.	78.77
P... : œdème des membres infé- rieurs ; pas d'albumine, pas de réflexes.	83.18
Rostan 8 : diabétique ; troubles digestifs ; 150 gr. de sucre.	99.32
R... : peu de sucre ; pas de troubles digestifs.	81.22

En faisant la moyenne de ces 4 examens, on obtient un chiffre de 85 gr. 60 d'albumine par litre de sérum qui se rapproche beaucoup de celui que nous avons obtenu pour les tuberculeux.

*
* *

Nous avons pratiqué également deux examens de sérum à quelques jours d'intervalle chez un emphysémateux à foie cardiaque, qui nous ont respectivement donné les chiffres de 81 gr. 71 et 91 gr. 49 d'albumine par litre, (Voir tableau). Les troubles hépatiques n'ont pas provoqué ici, comme le voulait Grenet (1) de l'hypoalbuminose ; si une action leur était imputable dans la concentration du sérum, ce serait dans le cas présent de l'hyperalbuminose dont il faudrait les rendre responsables.

*
* *

En résumé, notre étude sur la teneur en albumine des sérums nous a montré que :

(1) GRENET. Diminution des albumines du sérum sanguin chez les hépatiques. *Soc. Biol.*, novembre 1907.

1^o Chez nos tuberculeux, cette teneur était augmentée de même que chez nos diabétiques ;

2^o Chez nos néphrétiques azotémiques, elle était normale ;

3^o Chez nos néphrétiques chlorurémiques, elle était abaissée et pouvait même atteindre un chiffre exceptionnellement faible chez les malades faisant par leur rein de grandes pertes d'albumine.

CHAPITRE VI

Essai de dosage volumétrique de l'albumine par le réactif d'Esbach.

Le dosage de l'albumine dans le sérum est, nous l'avons vu au chapitre précédent, une opération délicate et longue si on utilise la méthode des pesées. Aussi y avait-il, pour faciliter l'étude des variations cliniques de ce facteur important, un intérêt à posséder une méthode à la fois très rapide et suffisamment exacte.

Le Professeur Deniges s'est déjà, il y a quelques années, préoccupé de solutionner ce problème et M. Vallery (*Journal de Physiologie et Pathologie générale*, sept. 1912) a indiqué une méthode de dosage assez rapide dont le principe réside dans l'estimation volumétrique de l'albumine par le réactif de Tanret (1).

(1) Voici la technique employée par cet auteur :

Dans un matras de 200 centimètres cubes, on met 20 centimètres cubes de solution d'iodo-mercure de potassium (HgCl_2 13 gr. 55, KI, 36 grammes, eau Q. S. pour 1.000) 2 centimètres cubes d'acide acétique cristallisable, la quantité voulue d'albumine; on complète et on filtre. Dans un autre matras de 200 centimètres cubes, on met 25 centimètres cubes de solution de $\text{CyK} \frac{\text{N}}{20}$

Nous inspirant des recherches précédentes et nous étant assuré que la méthode proposée par M. Vallery est encore un peu longue et délicate dans son application, nous avons cherché s'il n'était pas possible de faire un dosage volumétrique de l'ovalbumine en utilisant la précipitation par la solution d'Esbach (liqueur citropicrique).

En principe, il nous semblait qu'il suffirait de doser, par la soude à un titre connu, l'acidité initiale et terminale de la liqueur picrique. Un semblable procédé aurait, sur la méthode cyano-argentimétrique, l'avantage d'être plus simple et d'un emploi plus facile.

Pour ce faire, nous avons préalablement cherché les conditions suivant lesquelles l'albumine d'œuf est précipitée par l'acide picrique. Tout d'abord les recherches de M. Labbé (1) nous ont montré que la précipitation, si

à 50 p. 100 d'ammoniaque, 125 centimètres cubes du filtrat précédent et on complète avec les eaux de lavage. On agite, on prend 160 centimètres cubes et on fait couler de la liqueur $\text{No}^3\text{Ag} \frac{\text{N}}{10}$ jusqu'à louche persistant soit : Q.

D'autre part, on met dans un becher 10 centimètres cubes de solution d'iodo-mercure de potassium, 1 centimètre cube d'acide acétique cristallisable, 20 centimètres cubes de solution ammoniacale de $\text{CyK} \frac{\text{N}}{20}$, on complète à 160 centimètres cubes et on fait couler de la liqueur de $\text{No}^3\text{Ag} \frac{\text{N}}{10}$ jusqu'à louche persistant, soit : k.

Cette constante, si la solution de CyK est exactement décimale et le bichlorure absolument pur, est égale à 48 dixièmes de centimètre cube. La solution de CyK étant exacte, elle ne doit pas s'écarter de ce chiffre de plus de 2 dixièmes de centimètre cube.

Au moyen des valeurs de x représentant les quantités d'albumine en expérience et de y représentant la quantité de No^3Ag correspondante et obtenue par la différence $Q - k$, cet auteur a dressé une courbe dont les valeurs de x exprimées en fonction de y sont représentables par une équation.

(1) CONFER. Soc. Biologie, janvier 1913.

la quantité d'acide picrique est suffisante vis-à-vis de l'albumine, est intégrale.

Mais les recherches de Deniges, par analogie, nous indiquaient en même temps que ces précipités insolubles ne devaient pas constituer de véritables combinaisons au sens chimique ordinaire du mot. Pour chercher à établir la loi de ces combinaisons, nous avons pris 25 centimètres cubes d'un mélange à parties égales de solution d'Esbach et d'eau distillée (50 centimètres cubes de chaque), quelques gouttes de phénolphthaléine et nous avons saturé la liqueur par la soude décinormale jusqu'à changement persistant de coloration.

Nous avons noté la quantité de soude décinormale employée, soit k .

D'autre part, nous avons fait une solution d'ovalbumine à 10 p. 100 dont nous avons pris séparément des quantités déterminées variant de 0 gr. 10 à 2 gr. 5.

Nous avons précipité chacune de ces solutions albumineuses par un volume identique, soit : 50 centimètres cubes de solution d'Esbach. Le volume total a été finalement ramené dans chaque expérience à 100 centimètres cubes par une quantité d'eau distillée convenable, ceci pour nous mettre dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment.

Il se produit un précipité sur lequel surnage un liquide clair que l'on sépare, soit par centrifugation, soit par simple filtration. On prend alors 25 centimètres cubes de chacun de ces filtrats et on détermine l'acidité par la soude décinormale.

Cette acidité reste proportionnelle à la quantité

d'acide picrique inutilisé restée en solution. On note les quantités de soude écoulées soit q , q' , q'' , en général Q .

La différence $Q - k$ nous a donné la valeur de $\mathcal{Y}$ correspondante à une quantité de soude décinormale représentative de l'acidité disparue, par fixation sur l'albumine,

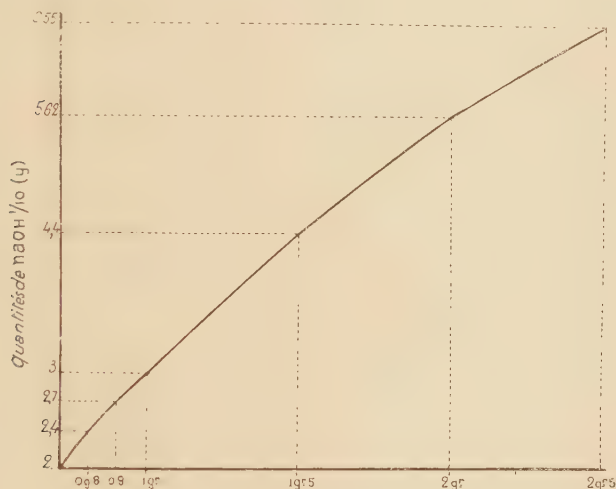


Fig. 2 — La courbe représente les variations des quantités de $\text{NaOH } \frac{1}{10}$ employées pour le dosage volumétrique de l'ovalbumine : elle est parallèle à celle qui représenterait les variations des quantités d'acide picrique adsorbées par des quantités croissantes d'albumine.

et variable par conséquent avec la valeur de x qui représente la quantité d'albumine mise en expérience.

S'il s'agissait d'une combinaison chimique ordinaire, les valeurs ainsi obtenues seraient placées sur une droite inclinée sur l'axe des x et faisant avec cet axe un angle constant. Il n'en est rien dans le cas actuel. Au moyen des valeurs de x et de $\mathcal{Y}$, nous avons établi, en

effet, non pas une droite mais une courbe représentant les variations des quantités de NaOH $\frac{1}{10}$ employées dans le dosage volumétrique de l'ovalbumine.

Les valeurs de x exprimées en fonction de $\mathcal{X}$, sont représentables, à des différences près qui sont de l'ordre des erreurs d'expérience, par la formule suivante :

$$x = \frac{76.08}{18.24 - \mathcal{X}} - 4 \quad (1)$$

qui est l'équation d'une hyperbole équilatère rapportée à des axes parallèles à ses asymptotes.

Les concordances expérimentales sont très bonnes dans les limites où nous avons calculé le tableau ci-dessous.

C'est seulement dans cette région du plan que l'on peut opérer le dosage avec une approximation assez grande des quantités d'albumine en solution.

Aussi, dans le manuel expérimental que nous proposons, est-il indispensable de s'assurer grossièrement (ce qui est toujours assez facile) des valeurs maxima et minima de concentration des liqueurs à déterminer.

Nous donnons-ci-dessous le tableau des valeurs de x et des valeurs correspondantes de $\mathcal{X}$ calculées d'après l'équation.

Dans la pratique, il suffira de se reporter à ce tableau pour obtenir immédiatement, sans aucun calcul, les pourcentages d'albumine.

TABLEAU DONNANT LES POIDS D'OVALBUMINE CORRESPONDANT
AUX QUANTITÉS DE LIQUEUR DÉCINORMALE CONSOMMÉES

x	y (exprimé en 1 10 de c. c.).	x	y (exprimé en 1, 10 de c. c.).
0.86	26	1.61	47
0.89	27	1.66	48
0.92	28	1.70	49
0.97	29	1.74	50
0.99	30	1.78	51
1.02	31	1.83	52
1.05	32	1.86	53
1.09	33	1.92	54
1.12	34	1.97	55
1.16	35	2.01	56
1.19	36	2.06	57
1.23	37	2.13	58
1.26	38	2.16	59
1.30	39	2.21	60
1.34	40	2.26	61
1.38	41	2.31	62
1.41	42	2.38	63
1.45	43	2.42	64
1.48	44	2.48	65
1.53	45	2.53	66
1.57	46	2.59	67

Nature du complexe albumine-acide picrique. — L'étude de la courbe et des valeurs que nous avons calculées démontre que les quantités de soude représentatives de l'acidité de la liqueur ne sont pas proportionnelles aux quantités d'albumine, mais que leurs variations étudiées en fonction des quantités d'albumine mises en expérience sont représentables par la courbe dont nous avons indiqué ci-dessus les caractéristiques.

Cette courbe est en réalité tout à fait analogue aux courbes d'adsorption.

Il semble, en effet, qu'il y ait, plutôt qu'une véritable combinaison chimique, la formation d'un composé dit d'adsorption entre l'albumine et l'acide picrique. A l'appui de cette hypothèse et pour en vérifier le bien fondé, nous avons précipité une certaine quantité d'albumine au moyen de la liqueur d'Esbach. Le précipité a été lavé à 25 reprises différentes par des quantités d'eau qui, au total, ont été considérables : chaque liqueur de lavage était titrée acidimétriquement. Nous avons trouvé que les liqueurs contenaient au début des quantités importantes d'acide picrique qui allaient en diminuant jusqu'au 25^e lavage sans s'annuler. L'acidité à partir du 14^e lavage tendait vers une limite extrêmement basse : 0 cm³ l de soude décinormale, mais avec une vitesse extrêmement faible et qui tendait à devenir infiniment lente.

Il s'ensuit qu'il est impossible de déterminer un point fixe où le complexe insoluble albumine + acide picrique correspondrait à une combinaison définie.

Cependant il y a plusieurs facteurs à considérer :

1^o Vis-à-vis d'un milieu liquide précipitant défini, le complexe insoluble emporte bien avec lui toute l'albumine.

2^o D'autre part, après de nombreux lavages, tout se passe comme si le complexe albumine + acide picrique tendait sans jamais l'atteindre vers une composition définie.

*
* *

L'étude de la courbe démontre également que, dans la pratique, le liquide albumineux dans lequel on se pro-

pose de doser l'albumine ne doit pas avoir une teneur supérieure à 2 gr. 50 et inférieure à 0 gr. 80. C'est dans cette région que les concordances théoriques et expérimentales sont les plus étroites.

Nos essais ont porté exclusivement sur des solutions d'ovalbumine; toutefois nous pensons que ce procédé pourrait être applicable dans le dosage des albumines des humeurs de l'organisme. Il suffirait de déterminer, comme nous l'avons fait pour l'ovalbumine, les constantes expérimentales et l'équation de la courbe. Ce serait alors un procédé extrêmement simple et rapide pour le dosage, par exemple, des albumines du sérum sanguin.

*
**

Technique du dosage. — *a*. Prendre 50 centimètres cubes d'Esbach (acide picrique 10 grammes; acide citrique 20 grammes; eau Q.S. 1000) + 10 centimètres cubes de la solution albumineuse (dont la concentration se trouve dans les limites indiquées ci-dessus) (1); compléter à 100 par de l'eau distillée. Filtrer, prendre 25 centimètres cubes du filtrat et doser l'acidité par la soude décinormale, soit : k .

b) Prendre 50 centimètres cubes d'Esbach, étendus à 100 centimètres cubes; prendre 25 centimètres cubes et doser l'acidité soit : Q .

$$\text{On a : } Q = k = \gamma.$$

Il suffit de se reporter au tableau pour obtenir immédiatement la quantité d'albumine de la prise d'essai.

(1) Si la concentration est supérieure, il suffit de diluer la solution albumineuse d'une quantité convenable.

CONCLUSIONS

I. — L'azote total (azote albuminoïde + azote résiduel total) est normal chez les azotémiques.

II. — Chez nos tuberculeux, au contraire,^a l'azote total est notablement augmenté. Nos moyennes nous ont révélé une hyperazoturie dépassant 2 grammes par litre dont nous avons cru pouvoir indiquer une origine possible dans les phénomènes de dénutrition et d'auto-phagisme que présentent ces malades.

III. — Chez les individus faisant de grandes pertes d'albumine, des œdèmes, de la rétention chlorurée, la recherche de l'azote total nous a donné un chiffre exceptionnellement faible : 6 gr. 85 par litre. Nous croyons que, devant de semblables abaissements vis-à-vis du chiffre normal moyen, les pertes d'albumine jouent un rôle important dans le phénomène de la dilution du sang.

IV. — La valeur de l'azote uréique est faible chez les tuberculeux et les diabétiques ; la même observation peut

se faire au sujet de l'azote résiduel total (*N t-N alb*) de ces malades.

V. — Le rapport de l'azote résiduel total à l'azote total $\frac{\text{N résiduel total}}{\text{N total}}$ est très augmenté : 6,12 chez les azotémiques au lieu de 2,43 chez les sujets normaux ; il est fortement abaissé chez les tuberculeux : 1,74, et chez les diabétiques : 1,85 ; le rapport de l'azote uréique à l'azote total $\frac{\text{N urée}}{\text{N total}}$ oscille dans le même sens.

VI. — Conformément aux conclusions des travaux du Professeur Widai, nous avons trouvé le rapport de l'azote uréique à l'azote résiduel total $\frac{\text{N urée}}{\text{N résiduel total}}$, rapport dit azoturique, très augmenté chez les azotémiques, pour lesquels sa valeur atteint 86,5 dans nos moyennes.

Dans certains cas, la valeur du rapport a beaucoup dépassé cette moyenne.

VII. — L'indice $\frac{\text{N albuminoïd.}}{\text{N urée}}$ qui, chez les individus normaux, est de 74 environ, s'abaisse chez les azotémiques. Il a été de 21 dans la moyenne de nos examens. Il s'élève au contraire considérablement chez les tuberculeux : 163, et chez les diabétiques : 184,7 dans nos examens.

VIII. — L'azote résiduel proprement dit (azote résiduel total — azote uréique) dans nos observations a varié dans des proportions minimales, bien qu'il se soit agi de syndromes différents (brightiques, tuberculeux, diabétiques).

Sa détermination exacte, dont l'intérêt a été récemment mis en lumière, paraît, en raison des limites de précision de la technique, difficile à réaliser.

IX. — Le mode de précipitation des albumines a, dans la recherche de l'azote résiduel total, une importance de premier ordre; l'alcool-éther nous semble le précipitant le plus sûr et le plus pratique.

Les dosages de l'azote résiduel total dans le filtrat des précipitations effectuées avec l'alcool-éther et l'acide trichloracétique, nous ont donné des différences toujours supérieures à 0 gr. 06 en excès pour l'acide trichloracétique. Les dosages avec le métaphosphate nous ont, par contre, donné des différences insignifiantes avec le procédé alcool-éther.

X. — Chez les néphrétiques chlorurémiques, la concentration du sang paraît très abaissée, Par suite de la rétention des chlorures, il y a œdème et hydrémie. Toutefois il semble que, lorsque ces malades perdent de grandes quantités d'albumine, ce facteur doit entrer en sérieuse considération dans l'explication de l'abaissement de la concentration sanguine.

A côté de la dilution du sang par augmentation de la masse liquide, il ne nous semble pas impossible de concevoir la dilution du sang par disparition des molécules albuminoïdes. A l'appui de cette considération, on peut aussi remarquer que, dans nos observations, la teneur uréique du sang des chlorurémiques n'a pas sensiblement diminué, ainsi qu'il pourrait en être s'il s'agissait exclusivement d'une dilution aqueuse sanguine.

XI. — Le sérum de nos tuberculeux est plus riche en matières protéiques que celui des individus normaux: la même remarque paraît applicable à nos diabétiques.

XII. — Les émanations radifères ont semblé provoquer une hyperalbuminose dans le sérum sanguin d'un malade expérimenté à ce point de vue.

Vu : le Président,
DESGREZ

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
L. LIARD

TABLEAUX

I. Albuminuries massives. — DONNÉES ANALYTIQUES

	N. total	N. uréique	N. ext. al. éther	N. ext. méla.	N. ext. ac. trichlo.	N. albu. al. éther	N. albu. méla.	N. albu. ac. trichlo.	Teneur en albumine par litre de sérum: précipitation par		
									Alcool éther	Méta-phos.	Acide trichlo.
(1) Piorry 21. — Rein tuberculeux, dégénérescence amyloïde probable; la malade s'alimente très peu, régime déchloruré — Albumine 8 à 9 gr. par jour, 14 janvier 1913.	7.40	0.006	"						56.76		
(2) Piorry 21. — La malade s'alimente davantage, prend 3 gr. de sel par jour et augmente de poids, 27 janvier 1913.	6.05	0.09	0.29	"	"	6.10	"	"	39.14		
(3) Piorry 24. — La malade prend de la viande, léger œdème, 19 février 1913.	5.56	0.16	0.17	0.18	"	5.35	5.37	"	39.14	52.9	
(4) Piorry 21. — Régime déchloruré.	6	0.11	0.22	0.23	0.28	5.17	5.65	5.14	42.08	47.2	49
(1) B. — Albuminurie massive et origine inconnue.	8.25	0.12	0.51	0.62	"	"	"	"	55.23		
(2) B. — <i>id.</i>	7.91	0.29	0.61	"	"	"	"	"	"	"	"

II. Albuminuries massives. — RAPPORTS

	$\frac{N. \text{ albuminoïde}}{N. \text{ uréique}}$	$\frac{N. \text{ albuminoïde}}{P. \text{ albumine}}$	$\frac{N. \text{ uréique}}{N. \text{ total}}$	$\frac{N. \text{ ext. total alcool}}{N. \text{ total}}$	$\frac{N. \text{ ext. total méla}}{N. \text{ total}}$	$\frac{N. \text{ ext. total (ac. trichlo)}}{N. \text{ total}}$	$\frac{N. \text{ uréique}}{N. \text{ ext. total (alcool)}}$	$\frac{N. \text{ ext. total}}{N. \text{ albuminoïde}}$	$\frac{N. \text{ uréique}}{N. \text{ ext. total (méla)}}$
(1) Pierry 24.	"	"	0.08	"	"		"	"	"
(2) Pierry 24.	64	14.04	1.48	4.79	"		31.03	5.03	"
(3) Pierry 24.	33.6	13.47	2.87	3.05	3.21		94.14	3.47	88.88
(4) Pierry 24.	32.5	13.44	1.83	3.66	3.83		50	3.80	47.82
(1) B	18.4	13.69	5.09	6.18	7.31		82.35	6.58	67.77
(2) B	25.1	"	3.79	7.71	"		47.54	8.35	"

III. Néphrétiques. — DONNÉES ANALYTIQUES

	N. total	N. uréique	N. ext. al. éther	N. ext. méta.	N. ext. acide trichlo.	N. albu. alc. éther	N. albu. méta.	N. albu. ac. trich.	Teneur en albumine par litre de sérum, précipitation par		
									Alcool éther	Méta-phos.	Acide trichlo.
Rostan n° 11. brightique.....	16.5	0.23									
Rostan n° 11. brightique.....	14.70	0.35									
Grisolle n° 7. tub. rénale, urémie rétinile.....	16.66	1.18	1.72								
Rostan n° 11. brightique.....	16.10	0.28	0.67								
Grisolle n° 6. urémie.....	9.44	0.51	0.51	1.4							
Grisolle n° 7. tub. rénale, urémie	10.94	1	1	1.58					60.67		
Quesnay n° 23. néphrite bacil...	13.01	0.82	0.82	1.67					83.67		
Grisolle n° 23. Alb. néph. chron.	11.04	0.23	0.40	0.47					81.22		
Rostan n° 31. néph. œdème.....	10.48	0.35	0.40	0.47					71.92	75	
Grisolle n° 2. alb. hypertension.	11.04	0.12	0.23	0.26		10.52			68.99	88.4	
Rostan n° 21. néph. azotémique	10.60	0.26	0.29	0.46							
Rayer n° 30. cardio. rénal.....	13.81	0.80	0.80	0.84	1.26				88.56	98.6	
Rostan n° 21. néph. azotémique	11.85	0.41	0.49	0.53	0.90	11.17	10.43	9.98	79.26	87.4	96.2
V. néph. crise d'urémie en juillet	11.20	0.10	0.21	0.24	0.36	10.9	10.9	10.64	78.28	88	88.2
Grisolle n° 27. urémie.....	12.13	1.06	1.23	1.27	1.51	10.6	10.6	10.54	83.67	93	94.4
Grisolle n° 18. néph. saturnine.	11.41	0.46	0.55	"	0.77	10.92	"	10.47	79.26	82.9	84.6
D. hypertension, troubles ocul.	11.52	0.11	0.46	"	"	11.2	"	"	84.16	"	"

IV. Néphrétiques. — RAPPORTS

	N. albuminoïde N. uréique	N. albuminoïde P. albumine	N. uréique N. total	N. ext. total (alcool) N. total	N. ext. total (méta) N. total	N. ext. total ac. triéth. N. total	N. uréique N. total	N. ext. total (alcool) N. uréique	N. ext. total N. albuminoïde	N. uréique N. ext. total (méta)
Rostan n° 41			1.39					68.13	41.51	
Rostan n° 41			2.31					41.79	4.34	
Grisolle n° 7	12.6		7.08	10.32				400	3.35	36.52
Rostan n° 41	35.1		1.73	4.16				400	10.09	63.29
Grisolle n° 6	17.4		3.38	5.38	14.83			400	6.56	49.70
Grisolle n° 7	9.94	45.98	10.72	10.72	14.48			400	3.75	42.57
Quesnay n° 23	13.4	14.25	6.94	6.94	12.83			60	3.96	74.48
Grisolle n° 23	45	12.81	2.47	3.62	4.25			87.50	2.42	46.45
Rostan n° 31	28.9	43.74	3.33	3.81	4.48			52.47	2.81	56.52
Grisolle n° 2	94	15.33	4.08	2.08	2.35			89.65	6.14	95.23
Rostan n° 21	39.8	14.22	2.45	2.73	4.34		9.42	100	4.34	77.35
Rayer n° 30	16.2	14.37	5.79	5.79	6.08		7.59	83.67	2.03	77.44
Rostan n° 24	27.7	44.02	3.46	4.43	4.47		"	64.90	14.28	"
V.	78.46	12.87	4.25	2.01	"		"	86.47	5.06	"
Grisolle n° 27	10.2	12.74	8.73	10.14	14.29		12.45	83.63	4.45	"
Grisolle n° 48	23.4	13.40	4.03	4.81	"		6.74	23.91		
D.	100.5	12.86	0.95	3.99	"		"			

V. Tuberculeux. — DONNÉES ANALYTIQUES

	N. total	N. uréique	N. exl. alcool-éther	N. exl. méta.	N. exl. acide trichlo.	N. albu. al. éther	N. albu. méta.	N. albu. ac. trichlo.	Teneur en albumine par litre de sérum; précipitation par		
									Alcool éther	Méta-phos.	Acide trichlo.
Louis n° 17	11.48	"	"								
Chomel n° 23.	10.50	0.23	"								
Louis n° 49.	15.61	0.21	"								
Chomel n° 48.	15.4	0.12	0.35								
Chomel n° 47.	14.91	0.17	"								
Chomel n° 46.	13.75	0.12	0.23								
Louis n° 23.	12.25	0.18	0.31								
Chomel n° 3	13.20	0.23	"								
Chomel n° 15.	13.64	0.07	0.12	0.20					88.07		
Guersant n° 4.	"	0.05	0.14	"					"		
Guersant n° 5.	12.6	0.07	0.21	0.24	0.44				81.71	99.5	
Quesnay n° 7.	12.76	0.04	0.28	0.54	0.51				87.5	97.2	
Rostan n° 7	12.22	0.03	"	0.30	"	11.87	11.4	11	83.67	91.8	
Piorry n° 6.	14.27	0.09	0.23	"	"	"	"	"	82.20	"	
Rostan n° 10.	12.03	0.14	"	0.30	0.37	"	41.58	44.2	90.52	98.4	
Rostan n° 7	12.39	0.03	0.21	0.28	0.28	44.7	"	"	86.41	93	97
Rostan n° 7.	14.49	0.05	0.15	"	"	"	"	"	87.09	"	"

VI. Tuberculeux. — RAPPORTS.

	N. albuminoïde	P. albumine	N. uréique	N. albuminoïde	N. uréique	N. total	N. ext. total (méta)	N. total	N. ext. total (alcoool)	N. uréique	N. ext. total (alcoool)	N. ext. total	N. ext. total (ac. trichlo)	N. total	N. ext. total (alcoool)	N. uréique	N. ext. total (méta)	N. albuminoïde	N. uréique	N. ext. total (méta)
Chomel n° 23. . . .	"	"	"	2.19	2.27	1.46														
Louis n° 19. . . .	"	"	"	4.28	"	"														
Chomel n° 18. . . .	136.6			0.71	"	"														
Chomel n° 17. . . .	"	"	"	4.34	"	"														
Chomel n° 16. . . .	123			0.80	4.67	4.90														
Louis n° 23. . . .	66.11			4.46	2.77	2.45														
Chomel n° 3. . . .	"	"	"	4.66	"	"														
Chomel n° 45. . . .	193.1			0.51	0.95	1.46														
Guersant n° 4. . . .	"	"	"	"	"	"														
Guersant n° 5. . . .	177			0.55	4.66	4.90														
Quesnay n° 7. . . .	312			0.31	2.19	4.23														
Rostan n° 7. . . .	400			0.24	"	2.45														
Piorry n° 6. . . .	422.6			0.79	2.04	"														
Rostan n° 10. . . .	84.9			4.16	"	2.44														
Rostan n° 7. . . .	406			0.24	4.69	2.26														
Rostan n° 7. . . .	287			0.34	4.03	"														

VII. Diabétiques. — DONNÉES ANALYTIQUES

	N. total	N. uréique	N. ext. al. éther	N. ext. méla.	N. ext. (trichlor.)	N. albu. alcool éther	N. albu. méla.	N. albu. (trichlor.)	Teneur en albumine par litre de sérum ; précipitation par		
									Alcool éther	Méla-phos.	Acide trichlor.
Gr... diabétique depuis 5 ans, acidose, troubles de la vue, pas de troubles digestifs, pas d'hypertrophie du foie, sucre 39 gr.	11.83	0.07	0.34						78.77		
P... 42 ans diabétique depuis 6 mois, urine 40 litres par jour, pas d'albumine, réflexes abolis, pas d'acidose.	11.22	0.14	0.24			10.68			83.18		
Rostan 8, diarrhéique ayant fait une broncho-pneumonie et érysipèle sucre 150 gr.	13.46	0.11	0.21	0.21	0.47	13.	13.	12.81	99.32	99.4	99.6
Rayer 8, peu de sucre urine 2 litres par jour pas de troubles digestifs.	11.42	0.03	0.14	0.14	0.23	11.	10.9	10.7	81.22	87.3	91.8

VIII. Diabétiques. -- RAPPORTS

	N. albuminoïde N. uréique	N. albuminoïde P. d'albumine	N. uréique N. total	N. ext. total (alcool) N. total	N. ex. total (méta.) N. total	N. ext. total (trichlo.) N. total	N. uréique N. ext. total alcool	N. ext. total N. albuminoïde	N. uréique N. ext. total (méta.)
Gr.	164.1	14.27	0.57	2.38	"	"	20.58	2.95	"
P.	78.4	12.91	1.24	2.13	"	"	58.33	2.18	"
Rostan 8...	120.4	13.05	0.81	1.56	1.56	3.49	52.38	1.58	52.38
Rayer	376	13.75	0.26	1.22	1.22	2.01	21.59	1.24	21.59

Tableau général. — SPÉCIFICATION DES MALADES ET DONNÉES ANALYTIQUES

	N. total.	N. uréique.	N. ext. al.	N. ext. méta.	N. ext. trichlo.	N. albu. al. éther.	N. albu. méta.	N. albu. trichlo.	Teneur en albumine par litre de sérum. Précipitation par		
									alcool éther.	Méta-phos.	Acide trichlos.
Grisolle n° 3. — Artério-scléreux aortique.	14	0.19	»								
Louis n° 47. — Tuberculeux.	41.48	»	»								
Chomel n° 23. — Tuberculeux.	40.50	0.23	»								
Rostan n° 3. — Typhique en décrois.	42.84	0.16	»								
Rostan n° 44. — Brightique.	46.5	0.23	»								
Louis n° 49. — Tub.	45.61	0.21	»								
Rostan n° 44. — Brightique.	44.70	0.35	»								
Chomel n° 48. — Tub.	45.4	0.12	0.35								
Grisolle n° 7. — Tub. rénale, urémie, réinite.	46.66	4.18	1.72								
Chomel n° 47. — Tuberculeux.	44.91	0.17	»								
Rostan n° 44. — Brightique.	46.4	0.28	0.67								
Chomel n° 46. — Tuberculeux.	43.75	0.12	0.23								
Grisolle n° 14. — Art. scléreux, insuf. hépatique.	9.91	0.23	»								
Louis n° 23. — Tuberculeux.	42.25	0.18	0.34								
Grisolle n° 6. — Emphysémateux. Wassermann positif.	43.41	0.23	»								
Chomel n° 3. — Tuberculeux.	43.20	0.23	»								
Grisolle n° 6. — Urémie.	9.44	0.51	0.51	1.4							
Grisolle n° 7. — Tub. rénale, urémie réinite albuminurique.	40.91	4.00	1.00	4.58					60.67		
Quesnay n° 23. — Néphrite bacillaire; réinite albuminurique.	13.01	0.82	0.82	1.67					83.67		
Chomel n° 15. — Tuberculeux.	13.64	0.07	0.12	0.20					88.07		
B. — Albuminurie massive.	8.25	0.42	0.51	0.62					55.23		
Grisolle n° 23. — Albuminurie. Néph. chronique.	11.04	0.23	0.40	0.47					81.22		
B. — Albuminurie massive.	7.91	0.29	0.61	0.75							

[illegible]

Tableau des moyennes générales.

	Néphrétiques avec rétention azotée au-des- sus de 0 gr. 25	Néphrétiques sans rétention azotée.	Albuminuries massives	Tuberculeux	Diabétiques
N. total	11.83	10.75	6.85	13.62	11.98
N. uréique	0.62	0.16	0.18	0.11	0.08
N. ext. total (alcool-éther)	0.76	0.32	0.35	0.23	0.23
N. ext. total (métaphosphate	1.04	0.32	0.34	0.31	0.17
N. ext. total (ac. trichloracétique).	1.11	0.36		0.38	0.35
N. restant (alcool éther)	0.14	0.16	0.17	0.12	0.15
N. restant (métaphosphate).	0.42	0.16	0.16	0.20	0.09
N. restant (trichloracétique).	0.49	0.20	»	0.27	0.27
<u>N. albuminoïde.</u>	<u>21.2</u>	<u>78.74</u>	<u>38.72</u>	<u>163.</u>	<u>184.7</u>
N. uréique.					
<u>N. uréique.</u>	<u>5.48</u>	<u>1.36</u>	<u>2.47</u>	<u>0.90</u>	<u>0.72</u>
N. total.					
<u>N. ext. total (alcool éther) (1).</u>	<u>6.12</u>	<u>2.92</u>	<u>5.01</u>	<u>1.74</u>	<u>1.85</u>
N. total.					
<u>N. ext. total (méta).</u>	<u>8.10</u>	<u>3.8</u>	<u>4.85</u>	<u>2.41</u>	<u>1.39</u>
N. total.					
<u>N. ext. total (trichloracétique)</u>	<u>8.97</u>	<u>»</u>	<u>»</u>	<u>3.10</u>	<u>2.75</u>
N. total.					
<u>N. uréique.</u>	<u>86.45</u>	<u>49.5</u>	<u>61.</u>	<u>36.59</u>	<u>38.19</u>
N. ext. total.					
<u>N. ext. total (2).</u>	<u>6.18</u>	<u>3.01</u>	<u>5.38</u>	<u>1.94</u>	<u>1.98</u>
N. albuminoïde.					
N. uréique.	<u>66.3</u>	<u>44.36</u>	<u>69.15</u>	<u>23.15</u>	<u>36.94</u>
N. ext. total (méta)					
Poids d'albumine.	77.3	78.6	46.47	85.87	85.62

(1) Ce rapport chez les individus normaux se trouve aux environs de 2,17.

(2) Ce rapport chez les individus normaux se trouve aux environs de 2,49.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard et Feuillié. — Sur la rétention de l'urée dans les maladies aiguës. *Soc. de Biol.*, juin 1912.
- Aronsohn (F.). — Sur le dosage de l'urée dans le sang. *Soc. de Biol.*, octobre 1911, p. 346.
- Bernard (Léon). — Les syndromes fonctionnels de la pathologie rénale. *Arch. gén. Méd.*, avril 1903. *Soc. de Biol.*, 31 janvier 1913, p. 268.
- Brodin. — Modification de la teneur azotée du sérum sanguin au cours de l'insuffisance hépatique. *Soc. de Biol.*, janvier 1913.
- Chauffard (A.). — A propos de la variation de la teneur azotée du sérum chez les hépatiques. *Soc. méd. des Hôp.*, janvier 1913.
- Chiray. — Des variations albumineuses du sérum sanguin et de leur valeur pour le diagnostic des états cardio-rénaux. *Congrès de Médecine* (Paris, 14 au 16 oct. 1907). *Presse Médicale*, 19 octobre 1907.
- Courmont (Jules), Boulud, Savy, Blanc-Perducet. — Sur le coefficient azoturique du sérum. *Bulletin de la Soc. méd. des Hôp.*, janvier 1913.
- Delaunay. — Thèse de Bordeaux, 1912.
- Desgrez et Moog. — Nouvelle méthode de dosage d'urée dans le sang. *Soc. de Biol.*, décembre 1911.

- Desgrez (A.).** — Le dosage de l'urée dans l'urine et dans le sang. *Paris Médical*, mai 1912.
- Deniges.** — Dosage chimique des albumines urinaires. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, sixième série, tome X, 1899.
- Feuillié (Emile).** — Dosage de l'urée dans le sang. *Soc. de Biol.*, décembre 1911.
- Grigaut (A.) et Brodin.** — Sur le dosage de l'urée par l'hypobromite. *Soc. de Biol.*, novembre 1912.
- Gilbert et Chiray.** — Diminution des substances albumineuses du sérum sanguin chez les cirrhotiques ascitiques. *Soc. de Biol.*, novembre 1907.
- Grenet (H.).** — Diminution des albumines du sérum sanguin chez les hépatiques. *Soc. de Biol.*, novembre 1907.
- Hohlweg (H.) et Meyer (H.).** — Quantitative Untersuchungen über den Reststickstoff des Blutes. *Bioch. Zeitsch.*, XI, 381 à 403, 1908.
- Javal (A.).** — De la teneur en albuminoïdes du sérum sanguin dans certains états pathologiques. *Soc. de Biol.*, décembre 1907, p. 670.
— Sur le dosage de l'urée dans le sang. *Soc. de Biol.*, novembre 1911.
— Elévation du rapport azoturique humoral chez les azotémiques. *Soc. de Biol.*, février 1913.
- Jolles.** — *Münch. med. Woch.*, 23 septembre 1902.
- Labbé (H.).** — Dosage de l'azote uréique et résiduel dans le sérum sanguin. *Soc. de Biol.*, janvier 1913.
— *Analyse chimique du sang*. Masson, éditeur.
— Formol-titrations du sérum sanguin. *Soc. de Biol.*, décembre 1912. Janvier 1913.
- Lœper.** — *Mécanisme régulateur de la composition du sang*. Thèse de Paris, 1903.
— Les dilutions du sang. *Journal de Physiol. et Pathog. gén.*, 1903, page 79.
- Moog (R.).** — Nouveau procédé de dosage dans le sérum de

l'azote libérable par l'hypobromite de sodium. *Soc. de Biol.*, mars 1912.

Morel (Albert) et Mouriquand (Georges). — Urémie et azotémie. Considérations sur la signification de la rétention des corps azotés dans le sang des cirrhotiques. *Bulletin de la Soc. méd. des Hôp.*, janvier 1913.

Olivi (G.). — Modificazioni delle frazioni dell' azoto hepatico nella soppressa funzione renale. *Archivio di farmacologia sperimentale e scienze affini*, VI, 521 à 529, 1907.

Strauss (H.) — *Die Nierenentzündungen*. Berlin, 1902.

Vallery (L.). — Etude sur la coagulation de l'albumine par la chaleur et sur sa précipitation par l'iodo-mercure de potassium. Conséquences au point de vue de son dosage pondéral et de son dosage volumétrique. *Journal de Physiol. et Pathol. gén.*, septembre 1912.

Weill. — *L'Azotémie au cours des néphrites chroniques*. Thèse de Paris, 1913.

Widal et Javal. — La dissociation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et l'urée dans le mal de Bright. *Soc. de Biol.*, 1903, p. 1.639.

— La rétention de l'urée dans le mal de Bright comparée à la rétention des chlorures. *Semaine Médicale*, 5 juillet 1905.

Widal, Weill (André) et Laudat. — Comparaison du taux de l'urée dans le sérum et le sang total. *Soc. de Biol.*, novembre 1911, p. 493.

Widal (F.). — La classification des néphrites basée sur les grands syndromes fonctionnels du mal de Bright. Les procédés d'appréciation du fonctionnement rénal. *Mouvement médical*, janvier 1913.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. Historique	11
CHAPITRE II. Exposé des techniques	23
1° Dosage de l'azote uréique par l'hypobromite.	23
2° Dosage de l'urée par la méthode de Folin (modification Saint-Martin)	25
3° Dosage de l'azote total.	26
4° Dosage de l'azote résiduel total	27
5° Dosage de l'azote albuminoïde	29
CHAPITRE III. Recherches sur la teneur du sang en azote au cours de différents états pathologiques. Exposé des observations personnelles.	31
1° Azote total.	31
2° Azote uréique	35
3° Azote résiduel total	37
4° Azote restant	40
CHAPITRE IV. Influence des modes de précipitation des albumines dans l'estimation et le dosage de l'azote résiduel total du sérum	42
CHAPITRE V. Dosage des albumines du sérum sanguin et	

détermination de leur teneur au cours de quelques manifestations pathologiques	46
Historique	46
Méthodes de dosages des albumines du sérum sanguin.	52
A. Réfractométrie	52
B. — Technique du dosage des albumines par précipitation et pesée.	54
Exposé des résultats.	56
CHAPITRE VI. Essai de dosage volumétrique de l'albumine par le réactif d'Esbach.	62
CONCLUSIONS.	71
TABLEAUX	75
BIBLIOGRAPHIE	87

COULOMMIERS

Imprimerie DESSAINT ET C^{ie}

100